

ÉDITION 2019

BOOK PROJETS

DE R&D ET SUCCESS STORIES



ÉDITO

Par Michaël DANON, Président du Pôle EUROBIOMED, Directeur général adjoint du Groupe Pierre Fabre



Cela fait plus de 13 ans que les pôles de compétitivité accompagnent la croissance des entreprises par l'innovation. La phase IV des pôles qui vient d'être lancée (2019-2022) réaffirme la confiance de l'Etat et des collectivités territoriales aux pôles pour faire croître les filières économiques stratégiques et faire gagner les entreprises en compétitivité, notamment par l'innovation.

Depuis 2006, le pôle Eurobiomed a développé une expertise au plus haut standard dans l'ingénierie des projets de R&D innovants en santé pour accompagner la transformation de ces innovations en produits ou services à destination des patients. Notre accompagnement a déjà permis à 188 projets d'être financés. Nous avons déjà recensé 116 produits, prototypes ou services mis sur le marché à l'issue de notre accompagnement.

Cette 4^{ème} édition du « book projets de R&D et success stories » présente une sélection de 57 projets de R&D soutenus par Eurobiomed et illustre la qualité des innovations développées au sein du réseau du Pôle par nos membres, entreprises et laboratoires de recherche.

La fusion engagée entre le Pôle Eurobiomed et le Pôle CBS va être une formidable opportunité pour renforcer les collaborations et développer l'innovation entre les acteurs publics et privés des deux grandes régions Occitanie et Sud Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Nous espérons que ce recueil sera pour vous une source d'inspiration pour développer de nouveaux projets et nous remercions tous ceux qui ont participé à son élaboration.

2

Bonne lecture !

Chiffres clefs

sur les projets de R&D accompagnés et labellisés par Eurobiomed-CBS (en date de Juillet 2019) :

290 Projets financés depuis 2006

>1Mrd€

d'investissement dont

461M€ d'aides

publiques

+1000

Emplois directs
créés

+3000

Emplois indirects

131

Produits,
prototypes et services

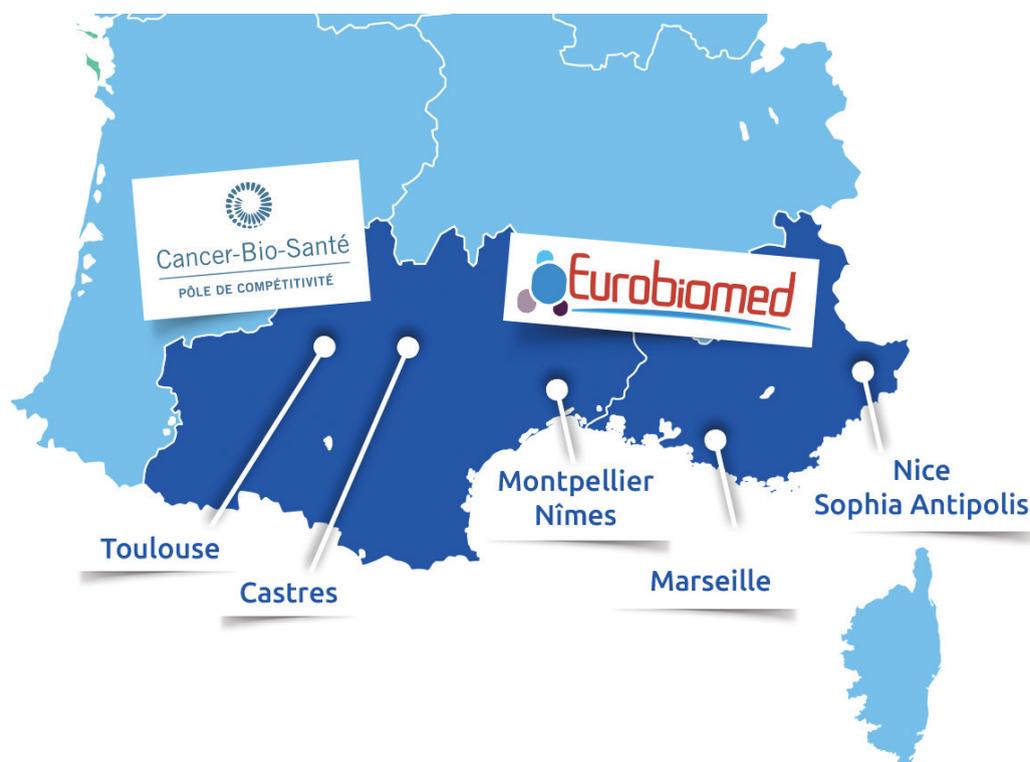
EUROBIOMED

Fondé en 2009 par l'ensemble des acteurs de la filière **santé** des régions **Occitanie** et **Sud Provence-Alpes-Côte d'Azur**, le pôle de compétitivité EUROBIOMED, désormais uni au pôle de compétitivité Cancer Bio Santé, fédère tous les acteurs du territoire : enseignement, recherche fondamentale, translationnelle et clinique, centres d'innovation technologique, start-ups, PME et grandes industries. EUROBIOMED est avant tout un **collectif** qui vise à développer les **interactions** entre acteurs de la filière, à accompagner **l'innovation** et la **croissance** de et à être un interlocuteur pour les pouvoirs publics afin de les accompagner dans la mise en place de réponses adaptées aux enjeux du secteur.

Ensemble, les membres du collectif EUROBIOMED constituent non seulement un formidable moteur de développement régional mais aussi une source de solutions pour les millions de patients confrontés à des pathologies. EUROBIOMED offre des ressources et propose des solutions dédiées aux sociétés et aux organismes de recherche de la filière santé pour les aider à **innover**, à se **financer**, à se **développer** et à atteindre **leurs objectifs stratégiques et commerciaux** pour, *in fine*, améliorer la prise en charge et la vie des patients.

EUROBIOMED a présenté fin 2018 sa nouvelle feuille de route pour les années à venir. Elle confirme son souhait de devenir « la structure de référence pour la valorisation des technologies des petites entreprises de santé de son territoire » et décline l'**ensemble de la stratégie technologies/marchés** et les objectifs du Pôle qui visent à renforcer très significativement la compétitivité des entreprises par l'innovation. Afin de répondre aux nombreux défis médicaux, notamment ceux induits par le vieillissement de la population, les modifications climatiques et environnementales, par les maladies rares, par l'explosion des maladies chroniques, et les maladies émergentes et ré-émergentes, le Pôle intensifiera ses efforts dans le domaine de la promotion de l'innovation et des projets collaboratifs.

Labellisé pour les quatre prochaines années, EUROBIOMED a annoncé sa fusion avec le pôle de compétitivité toulousain Cancer Bio Santé, élargissant ainsi son réseau à **plus de 390 membres** (dont 310 entreprises). Basé à Nice, Sophia Antipolis, Marseille, Montpellier et Toulouse, EUROBIOMED compte un effectif de 18 personnes au plus près de ses membres. Il est présidé par Michaël DANON (directeur générale adjoint du Groupe Pierre Fabre) et dirigé par Émilie ROYERE.



Nos missions :



4

EUROBIOMED, un acteur de poids en santé à l'échelle européenne

Les Pôles fusionnés rassemblent un réseau fort	290 projets labellisés et financés	+20 évènements/an	Création du 1er accélérateur Biotech/medtech
393 adhérents	> 1 Mrd€ d'investissement en R&D	+ 400 visites/an	110 entreprises accompagnées (hors R&D)
310 entreprises adhérentes	Un comité d'experts de la filière (CSP)	131 produits, proto et services sur le marché	Un comité des financeurs spécialisé

Go4BioBusiness
Accélérateur de croissance des Biotechs/Medtechs

Domaines d'activité du pôle

Eurobiomed travaille pour l'ensemble des acteurs de l'innovation en santé qui développent des produits ou services dans un des domaines d'activité du pôle.



Médicaments

pour la santé humaine et animale, répondant en particulier aux nouveaux besoins de la médecine personnalisée ; ce domaine à risque élevé, est à retombées économiques long terme mais très élevées.



Outils de diagnostic

depuis le diagnostic *in vitro* innovant en passant par l'imagerie, jusqu'aux nouveaux biomarqueurs permettant une démarche préventive, diagnostique et pronostique. Le pôle est leader dans cette filière à retombées économiques à « moyen terme ».



Dispositifs Médicaux

tous types de dispositifs médicaux, depuis l'aide technique jusqu'au dispositif implantable et dispositif actif. Le pôle agit en accompagnant le développement de la technologie mais aussi la stratégie réglementaire.



Santé numérique

nécessitant une validation médicale, clinique et économique de l'usage des TIC en santé. Le pôle contribue à structurer cette filière émergente en construction, dont les cycles de mise sur le marché sont courts.

5

Le pôle est en capacité de mobiliser un écosystème performant qui adresse toutes les pathologies majeures:

Oncologie | Infectiologie | Métabolisme et risques associés | Cardio-vasculaire
| Pathologies musculo-squelettiques | Neurologie et troubles psychiatriques |
Dermatologie

Enfin, Eurobiomed s'appuie sur les technologies d'excellence de ses territoires pour faire gagner en compétitivité ses entreprises et développer des innovations :

Les immunotechnologies | La médecine régénérative | La génétique-
génomique | L'imagerie | Les outils numériques

NB : chacune des fiches présentées ci-après a été rédigée par l'entreprise leader du projet de R&D ou par le partenaire présent sur le territoire du Pôle.

Index des projets

PROJETS OUTILS DE DIAGNOSTIC

Bacti-DIAG	8
Buvarmass	9
CELL2LEAD	10
RSignal	11
FORCE	12
Dat@Diag	13
DIAMELA.....	14
DIAPO.....	15
Dim-HER	16
EPILAND	17
EVAg	18
IDITOP	21
InnoMaD.....	22
Lotus	23
TomoS	24
3D-DXA-SPINE.....	25
TSH Testing	27

PROJETS DISPOSITIFS MEDICAUX

GabiPhoce.....	29
SPINEINJECT.....	30
SPINEFLEX.....	31
MIVANA	32
MUSIC	34
NEUROCOM.....	35
Quick'Mold	36
Respire	37
Whatbone	39

PROJETS SANTÉ NUMÉRIQUE

Antepulsio II.....	41
Kyomed SAS.....	44
MediHandTrace.....	46
ROMEO 2	48
Smart Angel	50

PROJETS MEDICAMENTS

BoneDisease.....	53
CaReNa.....	54
ChikVax.....	56
CorteXcell.....	57
CureAutism	58
EcoBioclean	60
Effi-Clin	61
GHScreen2.....	62
GluSense.....	63
Hunt to Treat	64
Innov' GABAB	65
LOCALDO	66
LysoProd.....	67
MAD5.....	68
MI-mAbs(ex-CIMTECH)	69
PIONeeR	71
NanoGluAct	73
NANOVECTOR	74
NK-001	75
NKp46+-ILCs.....	76
NP03	77
PharmaSea.....	78
Savane.....	80
VAXILEISH	81
VEctoBRAIN	82
VEC2BRAIN	84



Projets Outils de Diagnostic

Bacti-DIAG	8
Buvamass	9
CELL2LEAD	10
RSignal	11
FORCE	12
Dat@Diag	13
DIAMELA.....	14
DIAPO	15
Dim-HER.....	16
EPILAND	17
EVAg	18
IDITOP	21
InnoMaD.....	22
Lotus	23
TomoS.....	24
3D-DXA-SPINE.....	25
TSH Testing	27

Bacti-DIAG

TERMINÉ

Développer un test de détection bactérienne pour répondre aux besoins du diagnostic rapide du sepsis

RESUME :

Selon la déclaration mondiale sur le sepsis du **Global Sepsis Alliance**, le sepsis touche plus de 26 millions de personnes dans le monde, avec plus de 30% de mortalité. Des acteurs clés du domaine des infections bactériennes se sont regroupés au sein d'un consortium avec un but commun : répondre aux besoins de diagnostic du sepsis afin de réduire la mortalité et les coûts d'hospitalisation associés, notamment dans les services de soins intensifs.

OBJECTIFS :

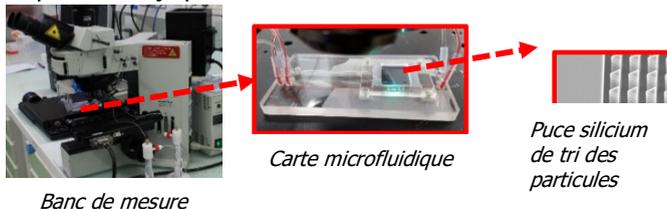
L'objectif du projet est la conception et le développement d'un test **rapide, unitaire**, et simple d'utilisation pour la détection des infections bactériennes afin de discriminer les patients sepsis des sujets ayant un syndrome inflammatoire de réponse systémique.

CARACTERE INNOVANT :

Développement d'un test rapide pour le criblage des patients susceptibles d'infection bactérienne en utilisant les biomarqueurs de surface bactériens comme cible afin d'identifier le plus rapidement possible la présence d'une infection.

RESULTATS A DATE :

Différentes méthodes innovantes de préparation de l'échantillon sanguin en microfluidique ont pu être investiguées. Deux pistes basées essentiellement sur la séparation en fonction de la taille des particules (globules sanguins vs bactéries) ou de leurs caractéristiques biochimiques (lyse sélective) ont été retenues. Une optimisation ainsi qu'une intégration des pré-traitements dans un système conçu pour être automatisable est en cours d'étude.



De nombreux outils immunologiques innovants et performants ont été générés et ont été caractérisés pour le développement du test prototype, certains ont été écartés. Les protocoles d'extraction des antigènes bactériens à partir de matrice complexe ont été optimisés pour les besoins du projet. L'inclusion des patients est terminée et l'ensemble des échantillons ont été envoyés à Bio-Rad grâce à l'implication active des 8 centres en PACA sous la responsabilité du CHU de Nice (Biobanques de 450 patients). Ce projet a abouti à de nouvelles collaborations comme celle mise en place avec le laboratoire de microbiologie du CHU de Nice.

FAITS MARQUANTS :

La mise en place d'une newsletter (5 Bacti-news publiées à date) au sein de l'étude multicentrique a permis de maintenir une inclusion efficace des patients tout au long des deux premières années du projet. L'étude clinique réalisée au CHU de Nice a permis sa structuration lui permettant de réaliser des analyses longitudinales.



CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Bio-Rad** (porteur de projet): Développement de techniques de prétraitements, de nouveaux outils de détection des marqueurs ciblés, microbiologie clinique, développement et commercialisation d'un test diagnostique.
- LPS BioSciences : Spécialiste des membranes bactériennes et de leur utilisation comme antigène
- CHU Nice : Réalisation de l'essai clinique multi-centrique en PACA (8 centres actifs)
- CEA-Leti : Responsable du développement du système microfluidique pour la préparation d'échantillons

BIO-RAD

AAP : FUI

Date de début / date de fin : octobre 2015 / Juillet 2019

Budget global : 2,7 M€

Aides publiques reçues : 1,09 M€

Projet co-labellisé par Medicen

Valorisation :

- 5 emplois créés
- 1 brevet délivré
- 3 publications
- 3 communications à l'international

Contact :

Jeannette Fareh, Responsable Groupe R&D - Bio-Rad Montpellier

jeannette.fareh@bio-rad.com



Buvamass

TERMINÉ

Utilisation du buvard pour les analyses biologiques en spectrométrie de masse

RESUME :

Les analyses sanguines sur buvard (ou Dried Blood Spot (DBS)) sont utilisées depuis les années 60, principalement pour le dépistage néo-natal (test de Guthrie). Depuis, de nombreux paramètres cliniques comprenant des acides nucléiques, des lipides ou des petites molécules (acides aminés, médicaments) ont pu être détectés avec succès à partir des DBS. L'utilisation des DBS présente un faible caractère invasif, un faible coût de réalisation (peut être réalisé par le patient lui-même) et une grande stabilité dans le temps. Leur usage en routine est cependant actuellement limité en raison du faible volume de sang analysable (5–10 μ L) et compte tenu de la difficulté de détection protéique à partir des DBS.

OBJECTIFS :

Dans ce projet, nous proposons de lever ces verrous en adaptant la spectrométrie de masse quantitative des protéines sanguines aux DBS. La faisabilité de cette approche sur des protéines d'intérêt clinique (albumine, apo-lipoprotéines...) étant déjà faite, nous optimiserons et validerons cliniquement ces mesures (norme ISO 15189) et nous développerons des kits commerciaux avec Spot-To-Lab.

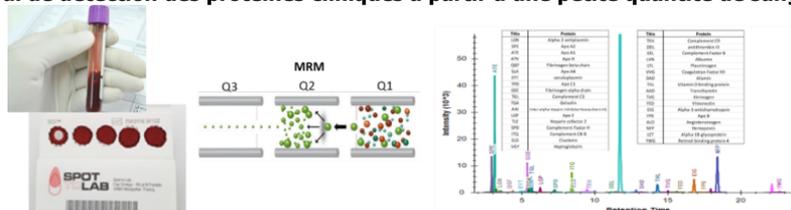
CARACTERE INNOVANT :

La capacité de mesurer à partir d'une très faible quantité de sang (5 μ L) ou de DBS des peptides/protéines d'intérêt clinique représente une innovation majeure qui ouvrira un marché très important pour de nombreuses applications cliniques de suivi et de dépistage (fragilité des personnes âgées, dénutrition, suivi longitudinal...).

RESULTATS A DATE :

Nous avons développé un protocole complet comprenant : l'extraction des protéines des buvards, leur traitement avant analyse, leur détection par spectrométrie de masse. Ceci a été fait pour différents types de buvard ainsi qu'à partir de plasma ou de sérum. A ce jour, 76 protéines d'intérêt clinique ont été quantifiées de façon satisfaisante. En parallèle, un système qualité pour les analyses buvards a été mis en place et une évaluation commerciale de l'utilisation de ces analyses est en cours.

Principe général de détection des protéines cliniques à partir d'une petite quantité de sang ou d'un buvard.



FAITS MARQUANTS :

Nous pouvons maintenant exploiter des quantités minimales de sérum, de plasma ou un prélèvement sur un buvard pour suivre avec un coût dix fois inférieur aux méthodes classiques des protéines sanguines d'intérêt médical. Plusieurs industriels ont montré un intérêt pour cette approche qui est l'objet d'un brevet déposé le 20/05/2019.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **CHU Montpellier** (porteur de projet): activités de dosages cliniques spécialisés et recherche/développement dans le domaine des biomarqueurs.
- Spot-To-Lab : développeur de kit d'analyse sanguine sur buvard, conception/fabrication/commercialisation des kits.

AAP : ANR

Date de début / date de fin : Novembre 2015 / Octobre 2018

Budget global : 0,46 M€

Aides publiques reçues : 0,29 M€

Valorisation :

- 3 emplois créés
- 1 brevet déposé
- Licencing en cours de discussion
- 2 publications et 2 communications à l'international

Contact :

M. Sylvain LEHMANN

s-lehmann@chu-montpellier.fr

CELL2LEAD

Mise au point de nouvelles technologies et produits pour le criblage et le profilage de candidats médicaments sur cellules vivantes

RESUME :

Chaque année, 67 milliards de dollars sont investis dans la recherche pharmaceutique pour des identifications et développements de nouvelles molécules thérapeutiques qui représentent des programmes de recherche d'au moins 10 ans. Dans le but d'évoluer vers des tests cellulaires plus proches de la physiologie, le projet Cell2Lead vise à développer un nouveau concept intégré (« cellules réactives » associées à différents types d'essais). En utilisant la technologie « Tag Lite » qui permet d'associer la détection HTRF et le marquage spécifique des protéines de surface, Cell2Lead permet le développement de kits de liaisons spécifiques à diverses protéines (Récepteurs Couplés au 10x Protéines G (RCPG), récepteurs canaux, etc.).

OBJECTIFS :

Mettre en place de nouvelles plateformes de profiling et de caractérisation pour les RCPG et évaluer d'une plateforme technologique innovante pour la génération de nanobodies.

Développer une approche innovante dans les études de « cardio safety » pour les canaux ioniques.

CARACTERE INNOVANT :

Seule technologie alternative à la radioactivité, Tag-Lite permet l'étude des interactions et de l'oligomérisation de récepteurs à la surface de cellules vivantes. De ce fait, elle permet de découvrir de nouveaux candidats médicaments dans un environnement plus physiologique.

RÉSULTATS A DATE :

Plus de 50 nouveaux kits sont commercialisés et ajoutés au catalogue de Cisbio Bioassays, générant un chiffre d'affaires supérieur à 0.5 M€ en 2014 dès la fin du projet dont plus de 0.250 M€ pour le substrat seul ce qui montre un accroissement de l'utilisation en interne des réactifs et plasmides.

Cibles biologiques : 80 RCPGs, 20 Récepteurs Tyrosine Kinase (RTK) et 20 canaux ioniques.

FAITS MARQUANTS :

Nouveau projet collaboratif ANR (IGF/ATI/Cisbio Bioassays) mettant en jeu les nanobodies et la technologie HTRF avec des applications dans le domaine des GCPR voie Gi: **RSignal** (2013).

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Cisbio Bioassays** (porteur de projet): propriétaire de la technologie HTRF, commercialise les délivrables produits.
- Sanofi : validation de l'outil, cibles RCPG, canaux ioniques, RTK.
- Institut de Génétique Fonctionnelle IGF : constructions plasmidiques, test de fonctionnalité de récepteurs taggés, aide la conception de canaux taggés, tests électrophysiologiques.
- INSERM U624 (Anticorps Thérapeutiques et Immunociblages (ATI) : responsable de la plateforme « production de sdAb ».
- Université de Strasbourg (Laboratoire d'Innovation Thérapeutique) : conception et synthèses de ligands de protéines cibles (RCPG, Canaux, Transporteurs, etc).



AAP : FUI

Date de début / de fin :
juin 2010 / JUIN 2014

Budget global :
14,4 M€

Aides publiques :
5,5 M€

Projet co-labelisé par le
pôle Alsace Biovalley

Valorisation :

- 9 emplois créés pour le projet et 7 emplois créés à l'issue du projet (Cisbio)
- 4 brevets déposés
- 13 publications publiées ou en cours de rédaction
- 18 posters

Contact :

Eric Trinquet, Vice-Président
recherche et développement

etrinquet@cisbio.com





RSignal

TERMINÉ

Essais innovants pour analyser la signalisation des récepteurs couplés aux protéines G

RESUME :

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) jouent un rôle fondamental dans la communication intercellulaire. Ils sont des cibles thérapeutiques importantes avec plus de 30% des médicaments qui se lient sur ces récepteurs. Cependant, malgré une recherche intense, peu de nouvelles molécules ont été commercialisées ces dernières années, sans doute lié à leur manque d'efficacité dans les tissus natifs. Le but de ce projet est de développer des tests simples et compatibles avec une utilisation à haut débit pour mesurer les propriétés de signalisation des RCPG dans un environnement natif.

OBJECTIFS :

Développer de nouvelles technologies et de nouveaux produits pour mesurer les différentes voies de signalisation des RCPG directement au niveau des protéines G (changement de conformation de la protéine G) et des beta-arrestines (mesure de leur recrutement au récepteur) pour du criblage à haut débit.

CARACTERE INNOVANT :

Développement de nouveaux outils pour l'étude de la signalisation des RCPG, plus performants et compatibles avec un criblage de molécules à haut débit.

RESULTATS A DATE :

Développement et validation d'anticorps monoclonaux spécifiques de différentes conformations (active et inactive) des protéines G.

Développement et validation d'anticorps monoclonaux pour détecter les beta-arrestines.

FAITS MARQUANTS :

Le projet a permis le développement d'une nouvelle méthode de détection de l'activation des protéines G et des beta-arrestines. Plusieurs brevets ont été déposés.

Etude des beta-arrestines dans le domaine du diabète pour la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Ce projet est également soutenu dans le cadre de l'équipe collaborative Eidos qui implique l'IGF (l'équipe de JP Pin) et Cisbio Bioassays.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **IGF (Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS UMR 5203, INSERM U661, université de Montpellier)** : Porteur de projet, pharmacologie et signalisation des RCPG
- **Cisbio Bioassays** : Développement d'essais cellulaires dans le domaine des RCPG
- **CRCM (Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, UMR 891 INSERM)** : Développement d'anticorps "simple chaîne" innovants



AAP : ANR

Date de début / date de fin : Mars 2014/ Mars 2018

Budget global : 4 M€

Aides publiques reçues 0,8 M€

Valorisation :

- 1 emploi créé en CDD et 2 thèses CIFRE

Contact :

Jean-Philippe Pin, Directeur
Institut de Génomique
Fonctionnelle

jean-philippe.pin@igf.cnrs.fr

FORCE

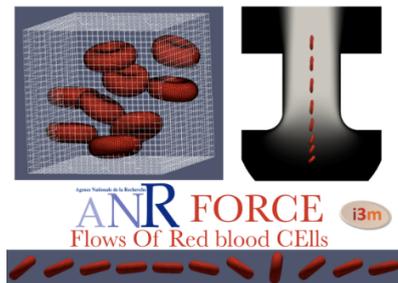
TERMINÉ

Écoulement des globules rouges

RESUME :

Le projet FORCE (Flows Of Red blood CELls) a pour but de réaliser des simulations numériques de globules rouges en écoulement. Le sang est un fluide complexe, composé schématiquement d'un fluide porteur Newtonien, le plasma, et de globules rouges.

Le projet FORCE permet le développement et la validation d'un outil numérique capable de réaliser des simulations détaillées d'écoulements à petite échelle, avec la résolution de la dynamique et des déformations des globules rouges.



OBJECTIF :

Servir à la compréhension de la physique des écoulements sanguins, fournir des données pour la modélisation du sang, ou encore prévoir et optimiser les écoulements dans les dispositifs médicaux dans lesquels s'écoulent des globules rouges.

CARACTERE INNOVANT :

L'outil de simulation développé ici n'a pas d'équivalent en France. Il permet notamment de traiter les écoulements en géométrie complexe, et à vitesse élevée, ce qui est particulièrement pertinent pour certains dispositifs médicaux.

RESULTATS A DATE :

Le résultat principal est l'existence d'un code de calcul (YALES2BIO), validé et utilisable. Nous nous intéressons à la dynamique de globules rouges dans des conditions de recherche ainsi que pour des applications industrielles, en partenariat avec HORIBA Medical.

FAITS MARQUANTS :

Ce projet a permis de nouvelles collaborations avec Manouk Abkarian (CBS, Montpellier) et un rapprochement avec le groupe HORIBA Medical au sein du Projet BPI Dat@Diag.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **IMAG** (Institut Montpellierain Alexander Grothendieck; UMR5149; CNRS) : mathématiques pures et appliquées ; approches numériques avancées pour la description et la modélisation de situations de type industriel avec pour objectif le développement d'outils d'aide à la décision. Cette activité se développe essentiellement à travers des problématiques liées à la mécanique des fluides numérique.

IMAG

INSTITUT MONTPELLIERAIN
ALEXANDER GROTHENDIECK



AAP : ANR

Date de début / de fin :
octobre 2011 /
septembre 2015

Budget global :
0,8 M€

Aides publiques :
0,1 M€

Valorisation :

- 1 doctorant embauché : 2012/2015
- 4 publications publiées et 2 en cours d'écriture
- 6 communications à l'international
- Dépôt logiciel YALES2BIO auprès de l'Agence pour la Protection des Programmes (APP)

Contact :

Simon Mendez, PhD

simon.mendez@univ-montp2.fr





Dat@Diag

TERMINÉ

Développement de nouveaux outils de diagnostic pour la médecine personnalisée et ambulatoire

RESUME :

Le projet DAT@DIAG a pour objectif de développer une offre dans le domaine du diagnostic hématologique adaptée aux évolutions des marchés mondiaux et de la société.

Dans cette optique, les partenaires du projet DAT@DIAG ambitionnent de développer des technologies innovantes dans le but de produire et de commercialiser deux types de produits permettant de faire de la médecine délocalisée (ambulatoire) et de la médecine personnalisée :

- Dispositifs de type POCT (« Point-Of-Care Testing »).
- Dispositifs pour le diagnostic spécialisé.

OBJECTIF :

Développement de nouveaux outils de diagnostic en hématologie, dans le cadre de la médecine délocalisée et de la médecine personnalisée.

CARACTERE INNOVANT :

Proposition pour structurer une filière française complète du diagnostic hématologique.

RESULTATS A DATE :

Commercialisation d'un produit sous sa première version dite "open tube" depuis juillet 2015 et sous la version "closed tube" depuis mars 2016.

Ces produits sont appelés YUMIZEN H500 OT et YUMIZEN H500 CT.



FAITS MARQUANTS :

Développement d'une nouvelle gamme d'automates HORIBA Medical sur la base du YUMIZEN H500

Lancement de deux projets fédérateurs réunissant universitaires, cliniciens hospitaliers, chercheurs, industriels : RHEOBLOOD (1 thèse en cours IMAG/HORIBA) et HEMODIAG (valorisation d'une cohorte prospective des données cliniques et biologiques des patients atteints d'hémopathies).

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Horiba Medical** (porteur de projet): Spécialisé dans la conception, la fabrication et la commercialisation de systèmes d'analyse in-vitro appliqués à l'hématologie
- **ADEMTECH** : Spécialisé dans le développement et la fabrication de particules de dimensions inférieures à 1 µm et à haute teneur magnétique (particules superparamagnétiques)
- **K-Plan** : Spécialisé dans la conception de matériel biomédical innovant basé sur des solutions de diagnostic pour des applications « terrain » en conditions difficiles.
- **CHU Montpellier (IRB)** : Spécialisé dans le développement des cellules et des médicaments dans le cadre de la médecine régénératrice. Le Laboratoire « Suivi des Thérapeutiques Nouvelles » (STN) travaille sur le diagnostic et le suivi de la maladie résiduelle des patients atteints de Myélomes Multiples.
- **XLIM (Université Limoges)** : Spécialisé dans les sources lasers fonctionnant en régime continu et impulsif, sources laser polychromatiques et sources lumineuses pour la spectroscopie cohérente RAMAN (CARS).
- **IMAG-I3M (Université Montpellier), Institut de Mathématiques et de Modélisation de Montpellier** : développe notamment une thématique calcul scientifique industriel visant à mettre au point des approches numériques avancées dans le domaine de la mécanique des fluides numériques.
- **CBS-L2C (Université Montpellier), département « Colloïdes, Verres et Nanomatériaux »** : spécialisé en physique théorique / biophysique, avec une grande part de ses activités consacrées aux propriétés de la matière condensée et des nanostructures.
- **UMR MD3** : spécialisé dans les maladies infectieuses, essentiellement paludisme et leishmaniose.

HORIBA
Medical

AAP : ISI

Date de début / de fin :
janvier 2012 / décembre
2016

Budget global :
13,8 M€

Aides publiques :
4,7 M€

Valorisation :

- 3 emplois créés, une nouvelle ligne de production pour le YUMIZEN
- ~10 familles de brevets déposés à l'international
- ~30 publications dans des revues à comité de lecture
- des communications à l'international
- 3 thèses soutenues
- 2 produits commercialisés

Contact :

Martine Clot, PhD, Responsable
Gestion Portefeuille Projets
Innovation

martine.clot@horiba.com

DIAMELA

TERMINÉ

Validation de l'analyse comparative pour le diagnostic du mélanome : signe du vilain petit canard

RESUME :

Le projet vise à améliorer le dépistage et la prévention des mélanomes. Il s'agit d'évaluer l'intérêt clinique d'un nouveau signe clinique dit du « Vilain Petit Canard » (VPC) pour le diagnostic des mélanomes. Le concept du VPC est fondé sur l'examen visuel différentiel des naevus (grain de beauté) d'un patient donné, considérant que, très souvent, un mélanome présentera un aspect original par rapport aux autres naevus de ce patient, qui, eux, appartiennent en général à un très petit nombre de groupes de similitude perçue (GSP). Cette approche est complémentaire de l'approche classique employée quotidiennement par les dermatologues qui consiste à repérer les signes visuels de malignité, de manière absolue, quel que soit le(s) type(s) des naevus du patient.

OBJECTIFS :

Valider le concept du « Vilain Petit Canard » de manière expérimentale, en analysant la concordance des expertises fournies par des dermatologues reconnus de plusieurs pays (recherche de consensus) sur des naevus d'une centaine de patients.

Construire et valider un système automatique de diagnostic du VPC et l'intégrer à un système préexistant de diagnostic des mélanomes (résultant du projet précédent SKINAN) pour une étude d'évaluation de l'apport du système au diagnostic des mélanomes en routine clinique, grâce à un appareil d'acquisition d'images dermoscopiques communiquant, dont un prototype sera construit à cette occasion.

CARACTÈRE INNOVANT :

Développement d'une méthode statistique originale de comparaison d'images (*clustering* supervisé). L'efficacité du signe du Vilain Petit Canard pour le diagnostic des mélanomes n'a jamais été évaluée.

RESULTATS A DATE :

Validation du concept Vilain Petit Canard par une analyse de consensus entre une dizaine de dermatologues Européens, réalisation d'un classifieur capable de trouver un vilain Petit Canard parmi les naevus d'un patient.

FAITS MARQUANTS :

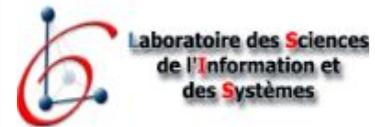
Mise en place d'un système d'acquisition, de gestion et d'analyse de lésions mélanocytaires (diagnostic automatique des mélanomes).

Une concession de licence est négociée avec l'université par l'intermédiaire de la SATT Sud Est.

Création de la société ANAPIX incubée au sein de l'incubateur Impulse (Marseille). La société a bénéficié d'un accompagnement CellComp, service dédié du pôle Eurobiomed, pour la définition de sa stratégie règlementaire et l'obtention du marquage CE.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **LSIS** (laboratoire des sciences d'informatique et des systèmes), porteur de projet : analyse d'images, machine learning, data mining, acquisition d'expertise
- **ENSMSE** (Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne): analyse d'images, descripteurs
- **APHM** (service de dermatologie de la Timone, Marseille) : expertise dermatologique
- **SATT SE** : gestion administrative du projet



AAP : ANR 2012

Date de début / de fin :
janvier 2013/ juin 2015

Budget global :
1,1 M€

Aides publiques :
0,33 M€

Projet co-labellisé par le
pôle OPTITEC

Valorisation :

- 2 emplois créés en CDD
- 4 publications
- 8 communications à l'international
- Une déclaration d'invention
- Création d'une entreprise

Contact :

Bernard Fertil, Ancien Directeur
de Recherche CNRS

bernard.fertil@anapix-medical.com

14



Outils de Diagnostic



DIAPO

TERMINÉ

Détection de l'Intégration de l'ADN des Papillomavirus Oncogènes sur frottis cervico utérins

RESUME :

L'infection persistante par des papillomavirus humains (HPV) oncogènes à haut risque est responsable de lésions pré-invasives et invasives du col utérin. Le dépistage, le diagnostic et le suivi des patientes reposent sur le frottis, la coloscopie, et la biopsie. La recherche d'ADN d'HPV en seconde intention ne permet pas aujourd'hui la détection de l'intégration de l'HPV dans le génome humain, étape importante de la progression tumorale. Le test d'intégration d'HPV par peignage moléculaire développé dans ce projet permet d'améliorer la stratification diagnostique pour une meilleure prise en charge des patientes.

OBJECTIFS :

Démontrer d'une part la pertinence clinique de l'intégration de l'HPV à haut risque comme marqueur diagnostic et de progression des lésions précancéreuses du col utérin dans des Frottis Cervico Utérins (FCU) et, d'autre part, le développement d'un test standardisé et automatisé par peignage moléculaire permettant de détecter, quantifier et cartographier de manière directe cette intégration chez des patientes à risque.

Utilisation de la technologie innovante de peignage moléculaire qui permet la détection, la quantification et la cartographie de l'intégration de l'HPV dans les FCU.

RESULTATS A DATE :

Mise au point d'un procédé d'extraction d'ADN de haut poids moléculaire sur FCU de patientes, d'une méthode de détection de l'intégration HPV16, 18, 31 par peignage moléculaire, validée sur lignées cellulaires et FCU, et développement d'un nouveau scanner haut débit de lamelle entièrement automatisé.

Étude rétrospective sur 20 patientes HPV16 : preuve de concept d'une approche multiparamétrique sur les données de peignage moléculaire, cliniques et virologiques à confirmer sur une cohorte prospective (la phase d'inclusion est finalisée).

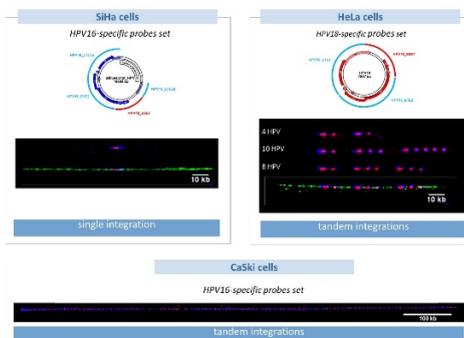
Mise en place d'une cohorte prospective avec inclusion de 502 patientes dont 117 HPV16 et/ou 18 mono ou multi-infectées. Les premiers résultats sur une soixantaine de patientes sont en cours d'étude.

FAITS MARQUANTS :

Réalisation d'une cohorte prospective sur plus de 500 patientes pour la détection de l'HPV inséré.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Alphabio** (porteur de projet) : Recherche clinique et biologie médicale, spécialiste HPV
- GENOMIC VISION : Technologie de peignage moléculaire
- INSERM 1065 CHU Nice : Recherche académique biomédicale, relations hôte-pathogènes



Visualisation directe par Peignage Moléculaire des génomes de Papillomavirus Virus Humain (HPV) intégrés dans des lignées cellulaires cervicales humaines :

Lignée de cellule HeLa infectée par HPV 18. L'ADN extrait à partir de lignées cellulaires cervicales est étiré uniformément sur une surface de verre traité (d'où le terme Peignage) puis a été hybridé avec des sondes spécifiques HPV (sondes de la région E6/E7 révélées en rouge, sondes de la région L1/L2 et E1/E2 révélées en bleu). L'intégralité de l'ADN génomique peigné est révélé à l'aide d'un agent intercalant fluorescent, le YOYO-1 (en vert). On observe ici un profil d'intégration d'HPV de type intégration multiple en tandem.



AAP : FUI

Date de début / de fin :
mars 2011 / juillet 2015

Budget global :
3,5 M€

Aides publiques :
1 M€

Projet co-étiqueté par le
pôle MEDICEN

Valorisation :

- 11 CDI maintenus
- 2 emplois créés
- 1 brevet en cours de dépôt
- 1 publication en cours de rédaction
- 3 communications à l'international

Contact :

Claire Camus, Chef de projet R&D

c.camus@alphabio.fr

Dim-HER

Détection de la dimérisation des récepteurs HER pour le diagnostic et la découverte de médicaments

RESUME :

Les récepteurs de la famille HER sont généralement surexprimés dans les cellules cancéreuses. La détection actuelle de leur surexpression se fait par immunohistochimie, méthode non quantitative. L'hypothèse à la base du projet est que HER2 ne possédant pas de ligand et ne pouvant être stimulé que sous la forme d'un hétérodimère, il devrait être détecté sous la forme de dimère plutôt que par sa simple surexpression. Ces dimères devraient permettre de classer plus finement les patients. Un deuxième aspect du programme concerne l'étude de déstabilisation de ces dimères par des anticorps ou des inhibiteurs (RTKI), le but étant ici de mieux comprendre le mode d'action de ces substances. Un troisième aspect concerne le criblage des anticorps thérapeutiques ainsi que des bioessais non-isotopiques permettant d'explorer la pharmacologie et l'activation des récepteurs HER en mesurant leur phosphorylation.

OBJECTIF :

Mise à la disposition des médecins, de la communauté scientifique et de l'industrie pharmaceutique de moyens analytiques pour suivre ou adapter les candidats médicaments ou la conduite thérapeutique en cancérologie.

CARACTERE INNOVANT :

Utilisation de la fluorescence et du transfert d'énergie en temps résolu multiplexé comme moyen d'étude du statut d'activation des récepteurs de la famille HER.

RESULTATS A DATE :

- Un essai TR-FRET sur lignée cellulaire a permis d'évaluer l'effet de thérapies sur les dimères HER1:HER2. Une combinaison de Cetuximab (anti-HER1) et Herceptine (anti-HER2) a montré une réduction de 72% des dimères confirmant les observations *in vivo* sur l'effet thérapeutique d'une combinaison d'anticorps.
- Un essai TR-FRET a été utilisé pour la quantification absolue de HER1 et HER2, de leurs homodimères et hétérodimères (HER1:HER2) dans 18 tumeurs du sein. Ce signal TR-FRET étant normalisé par la quantité de cellules (coloration Hoechst fluorescente). Un essai Tag-lite® permettant le criblage des anticorps thérapeutiques a été commercialisé. Les modèles développés ont permis d'illustrer les possibilités des réactifs HTRF, en particulier pour un test permettant la quantification de la phosphorylation des récepteurs HER1 et 2.

FAITS MARQUANTS :

Les résultats obtenus ont permis à CISBIO de développer un nouveau programme dans le domaine de la médecine personnalisée. La quantification des récepteurs de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase dans les tissus natifs, initiée dans ce programme, a permis d'entreprendre le développement de la technologie Cryptag. Les études cliniques entreprises pour HER2 dans le cancer du sein avec l'institut Gustave Roussy et pour EGFR avec l'institut du cancer à Montpellier ont montré d'excellentes performances de la technologie. En particulier, deux biomarqueurs pronostic ont pu être identifiés et brevetés lors de ces études.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **CISBIO bioassays** (porteur de projet): expertise dans le domaine analytique, la chimie de conjugaison et les tests de diagnostic
- INSERM U860, Immunociblage et radiobiologie en oncologie : production de modèles *in vitro* et l'immunociblage *in vivo* des récepteurs HER
- Centre Régional de Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle/Paul Lamarque (CRLC) : expertise dans le domaine des marqueurs tumoraux et de la gestion des thérapies ciblées



AAP : ANR

Date de début / de fin :
mars 2008 / septembre 2011

Budget global :
2,3 M€

Aides publiques :
1 M€

Valorisation :

- 4 emplois créés
- 4 brevets
- 2 publications
- 3 communications à l'étranger

Contact :

Eric Trinquet, Vice-président
recherche et développement

etrinquet@cisbio.com





EPILAND

TERMINÉ

Epilepsie, Langage et Développement : réseaux moléculaires, physiopathologie et développement du cortex

RESUME :

Les épilepsies humaines représentent un enjeu médical, scientifique et de santé publique majeure. Leur association avec d'autres pathologies cérébrales (autisme, troubles du langage, troubles du mouvement, migraines, autisme, etc.) est bien connue et repose en partie sur des origines neuro-développementales communes.

EPILAND a permis d'identifier certaines des bases génétiques de différentes formes d'épilepsies de l'enfant, notamment associées à des troubles du langage (gène GRIN2A) ou encore à des migraines ou des mouvements anormaux (gène PRRT2).

En parallèle, des modèles génétiques et non génétiques chez le rongeur ont été créés pour tester de nouvelles stratégies thérapeutiques.

OBJECTIFS :

Identifier les causes et comprendre les bases physiopathologiques de divers types d'épilepsies associées à d'autres pathologies cérébrales, dans un contexte neuro-développemental.

Tester dans les modèles appropriés de nouvelles stratégies thérapeutiques précocement au cours du développement et de la maturation du cerveau.

CARACTERE INNOVANT :

Identification de la cause génétique des convulsions infantiles, dyskinésies paroxystiques, et migraines hémiplegiques, diversement associées. Démonstration de l'origine génétique des épilepsies et encéphalopathies épileptiques du spectre des épilepsies-aphasies.

Prévention d'une activité épileptique d'origine neuro-développementale par traitement transitoire maternel, pendant la grossesse, chez le rat.

Création d'un modèle physiopathologique et thérapeutique d'infection congénitale par le cytomégalovirus (CMV) chez le rat.

RESULTATS A DATE :

Identification de l'implication du gène PRRT2 dans les crises épileptiques infantiles, les migraines hémiplegiques et les dyskinésies paroxystiques et du gène GRIN2A dans l'épilepsie-aphasie.

Identification de facteurs génétiques potentiels (GRIN2A, PRRT2, gènes d'adhérence cellulaire...) en lien avec les épilepsies-aphasies et les troubles neuro-psychologiques associés (manifestations autistiques).

L'invalidation de *Srpx2 in utero* est associée à une activité épileptique postnatale d'origine développementale, ce qui peut être corrigé par une administration chez la mère de Tubacine, un inhibiteur sélectif de l'Histone Déacétylase 6 (HDAC-6).



AAP : ANR

Date de début / de fin :
janvier 2011 / septembre 2014

Budget global :
2,9 M€

Aides publiques :
0,6 M€

Valorisation :

- 2 emplois maintenus
- 5 emplois créés
- 9 publications publiées et 2 publications en rédaction
- 12 communications (dont 7 communications orales / conférences invitées)

Contact :

Pierre Szepetowski, MD, PhD,
DR1 CNRS

pierre.szepetowski@inserm.fr

FAITS MARQUANTS :

Suite du projet EPILAND avec le projet Grin2a. Les équipes du CERMEP (imagerie du petit animal à Lyon) et l'unité INSERM U1141 (Paris) ont rejoint le projet porté par l'INMED dans le but d'étudier les aspects physiopathologiques et de nouveaux concepts thérapeutiques dans le modèle d'inactivation du gène Grin2a chez la souris. Ce projet est financé par la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) et par la Communauté Européenne (FP7, projet DESIRE).

Mise en place du conseil génétique lié aux mutations des gènes PRRT2 et GRIN2A dans les services de Génétique Clinique à Amiens (Pr J Rochette) et à Lyon (Pr P Edery/D Sanlaville/G Lesca).

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **INMED UMR 901** (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée, INSERM) porteur de projet : Coordination, Spécialisé en Génétique, Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Modèles animaux
- CHU LYON – Génétique : Spécialisé en Génétique et Génomique Humaine, Epileptologie
- CHRU Strasbourg – Neurologie : Spécialisé en Epileptologie, Constitution de cohortes



EVAg

European Virus Archive goes Global

RESUME :

L'objectif d'EVAg est de mobiliser un réseau international de centres d'excellence et d'expertise pour collecter, amplifier, caractériser, standardiser, authentifier, et distribuer des virus de mammifères et d'autres espèces (insectes et poissons). L'accès aux produits du consortium, qui incluent des virus, des produits dérivés mais aussi des offres de service, est organisé à partir du site web par le biais d'un catalogue en ligne. Le consortium est composé de 17 instituts Européens et 9 instituts non Européens. À cette liste s'ajoutent 16 partenaires internationaux associés au projet et d'autres sont en cours de rejoindre le projet.

<http://global.european-virus-archive.com/portal>

OBJECTIFS :

Mettre à la disposition de la communauté scientifique publique et privée, une ressource unique tant par sa nature que par sa qualité. Cette collection est active et continue à s'agrandir par le biais de partenariats avec des collections déjà existantes possédant des produits originaux. Le but ultime est d'en faire un outil performant au service de la Science autorisant les explorations dans le domaine de la virologie mais aussi dans d'autres domaines de la recherche tels que l'immunologie, la conception de molécules antivirales et de vaccins innovants.

CARACTERE INNOVANT :

Le management de la structure EVAg intègre les plus hauts standards en matière d'assurance qualité, de sécurité, de traçabilité. Son architecture est basée sur la mise en œuvre de plateformes dédiées à l'isolation, la purification, l'authentification et le séquençage. En outre, de nouveaux outils sont mis au point pour le stockage sur de longues durées des produits. Enfin l'accès est donné à des formations originales incluant l'usage de modèles animaux vertébrés et invertébrés dans des environnements de catégorie BSL2, BSL3 et BSL4.

RESULTATS A DATE :

EVA, prédécesseur d'EVAg, a constitué une « success story » parmi les projets européens des infrastructures des Sciences de la Vie, avec un catalogue en ligne répertoriant 1364 virus caractérisés. En outre EVA a joué un rôle important sous l'égide de l'OMS lors de la crise du MERS-Cov et d'Ebola plus récemment.

26% des échanges se font avec l'industrie.

FAITS MARQUANTS :

EVAg a bénéficié de la preuve de concept constituée par EVA pour définir un nouveau projet qui vise à étendre la démarche dans une stratégie plus globale pour aboutir à la constitution de la plus grande collection de virus au niveau mondial.

Tous les résultats sont en open access.



EVAg
European Virus Archive goes Global

AAP : H2020

Date de début / de fin :
avril 2015 / mars 2019

Budget global :
25 M€

Aides publiques :
11 M€

Le projet labélisé par le pôle IBISA (Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie) pour la composante française.

Valorisation :

- 5 emplois créés en France pour EVAg et plus de 60 au niveau international.
- Plus de 150 publications au niveau international en lien avec le projet EVAg
- site visité par environ 200 personnes chaque jour avec des pics à 400 au moment des crises sanitaires
- Plus de 2000 produits ont été distribués au niveau mondial
- **Projet en cours**

Contact :

Jean Louis Romette, Professeur

jean-louis.romette
@univ-amu.fr

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

Instituts partenaires européens :

- EPV (Marseille, France)
- Animal Health and Veterinary Laboratories Agency (Wheybridge, UK)
- Bernard Nocht institut für Tropenmedizin (Hamburg, Germany)
- Universitätsklinikum of Bonn (Bonn, Germany)
- National Collection of Pathogenic Viruses (Salisbury, UK)
- Department of Pathology and Immunology (Basel, Switzerland)
- Institute of Microbiology and Immunology (Ljubljana, Slovenia)
- Institute of Virology (Bratislava, Slovakia)
- AFMB (Marseille, France)
- INMI (Roma, Italy)
- Robert Koch Institut (Berlin, Germany)
- RIVM (Rotterdam, The Netherlands)
- LUMC (Leiden, The Netherlands) ; INSERM (Lyon, France)
- Institut Pasteur (Paris, France)
- Frederic Loeffler Institute (Inlend Riems, Germany)

Instituts partenaires non-européens :

- Center for Biodefense & Emerging Infectious Diseases (Galveston, Texas, USA)
- ARC- Onderstepoort Veterinary Institute, (Praetoria, South Africa)
- NICD (Johannesburg, South Africa)
- Chumakov Institute (Moscow, Russia)
- The Influenza Institute (St Petersburg, Russia)
- Mechnikov Institute (Moscow, Russia)
- Institute of Virology (Wuhan, China)
- Laboratory of Pathogenic Microbiology (Beijing, China)
- Dpt of Viral Encephalitis and Arbovirus (Beijing, China)

20

Partenaires associés :

- Ivanovsky Institute (Moscow, Russia)
- The Biomedical Center (St Petersburg, Russia)
- Pasteur Institute (St Petersburg, Russia)
- CRI Epidemiology (Moscow, Russia)
- Hellenic Pasteur Institute (Athens, Greece)
- Hacettepe University (Ankara, Turkey)
- Swedish Public Health Agency (Stockholm, Sweden)





IDITOP

TERMINÉ

Diagnostic par imagerie et traitement du cancer de la prostate

RESUME :

Les traitements « radicaux » du cancer de la prostate sont efficaces mais au prix d'effets indésirables invalidants. La seule alternative proposée est la surveillance active consistant à ne déclencher un traitement que lorsque le cancer évolue. Les patients acceptent difficilement cette approche « attentiste ». Ce projet permet aux partenaires de développer un traitement « focal » limité aux zones tumorales plus efficace. Ce nouveau dispositif médical intègre de nouvelles modalités d'imagerie, de diagnostic et de traitement.

OBJECTIF :

Développer un appareil médical permettant de visualiser et de traiter les zones tumorales affectant la prostate en lieu et place des traitements étendus à toute la glande.

CARACTERE INNOVANT :

Cet appareil permet la fusion des images IRM et ultrasons en temps réel, une définition précise des contours des zones tumorales ciblées, une transmission par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) ciblée, dynamique et non-invasive et une validation immédiate de la qualité des zones traitées par imagerie de contraste.

RESULTATS A DATE :

Études cliniques : 2 études menées par les Hospices Civils de Lyon

Produit sur le marché : Focal.One® a obtenu le marquage CE en juin 2013 et génère déjà pour EDAP-TMS France un chiffre d'affaires de 6 M€ depuis sa sortie.

Focal.One® apporte une solution complète pour le traitement ciblé du cancer de la prostate. Il intègre le ciblage basé sur l'IRM multiparamétrique fusionné avec l'imagerie échographique, le contrôle dynamique du dépôt d'énergie ultrasonore dans la prostate restreint aux zones ciblées par l'IRM ainsi que le contrôle des lésions par l'imagerie échographique de contraste. Le programme se poursuit par l'intégration de données de guidage par biopsies, l'évaluation de modalités de contrôle par élastographie ultrasonore et doppler ultrasensible.

Mise au point d'un prototype d'architecture d'échographie FEO par Super-Sonic Imagine en cours d'essai en phase clinique.



FAITS MARQUANTS :

Présentation d'une première version de l'équipement au congrès de l'Association Européenne d'Urologie en 2013.

Entrée en bourse de SuperSonic Imagine en 2014.

Obtention par EDAP-TMS du forfait innovation pour la prise en charge par le système de santé du cancer de la prostate par HIFU le 10 avril 2015.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **EDAP-TMS France** (porteur de projet) : Thérapie ultrasonore
- SuperSonic Imagine: Imagerie ultrasonore
- Hospices Civils de Lyon : Evaluation clinique



Bringing New Horizons to Therapy

AAP : FUI

Date de début / de fin :
novembre 2011 / août 2015

Budget global :
4,8 M€

Aides publiques :
2,3 M€

Projet co-labellisé par le
pôle Lyonbiopôle

Valorisation :

- 5 emplois maintenus
- 8 emplois créés
- 1 brevet déposé, 1 en cours
- 1 publication soumise et 3 en cours d'écriture
- 5 communications à l'international

Contact :

Aline Criton, PhD
Responsable technique

aline.criton
@supersonicimagine.com

InnoMaD

Diagnostic et traitement anti-malarique innovant

RESUME :

Le projet INNOMAD vise, d'une part, à développer un candidat médicament et à la conception des formulations et des nouvelles séries chimiques pour des composés actifs par voie orale et d'autre part, à développer un test de diagnostic du paludisme, automatisé et intégré aux automates d'hématologie. Un autre test dans une troisième phase sera développé afin d'évaluer de façon précoce l'efficacité de nouvelles classes de médicaments anti-malariques et de poursuivre les études de développement des nouvelles molécules sélectionnées dans des études preuve de concept.

OBJECTIF :

Développer un nouveau candidat médicament, un nouveau test de diagnostic du paludisme ainsi qu'un test de viabilité parasitaire.

CARACTERE INNOVANT :

Mise au point d'un diagnostic des plasmodies automatisé, intégré aux automates d'hématologie avec une sensibilité suffisante.

Mise au point d'un test de la viabilité parasitaire intra-érythrocytaire automatisé.

RESULTATS A DATE :

Malgré le fait qu'aucun produit n'ait été commercialisé par les partenaires pour une question de coût, l'ensemble de ce projet a tout de même permis à la société Horiba Medical d'acquiescer de nombreux savoirs et compétences sur le paludisme, et de façon plus générale, sur les globules rouges et leurs caractéristiques. La possibilité d'intégrer des alarmes paludisme spécifiques sur les automates de la société peut être envisagée, après des travaux complémentaires pour évaluer leurs intérêts, spécificités et sensibilités.

FAITS MARQUANTS :

Ce partenariat a donné lieu à de nouvelles collaborations avec le laboratoire UMR5235 FR de l'Université de Montpellier pour la culture de parasites et des simulations associées.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Sanofi** (porteur de projet): spécialiste du développement pharmaceutique.
- **Horiba-ABX** : spécialisé dans le développement de dispositifs médicaux et réactifs associés, cytométrie en flux, hématologie.
- **IMTSSA** (Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées) : spécialisé dans la médecine tropicale.
- **CNRS UMR 5235** : spécialisé dans la dynamique des interactions membranaires normales et pathologiques.



AAP : FUI

Date de début / de fin :
mars 2008 / septembre
2012

Budget global :
3,2 M€

Aides publiques :
1,3 M€

Valorisation :

- 1 publication

Contact :

Frédéric Galli, Alliance Manager

Frederic.galli@sanofi.com





Lotus

TERMINÉ

Conception d'un système automatisé de production de radiotraceurs pour l'imagerie moléculaire TEP

RESUME :

L'imagerie moléculaire clinique, et plus spécialement la Tomographie par Emission de Positons (TEP), prend une place croissante en médecine. Elle participe, avec la biologie, à l'amélioration du diagnostic, à définir de manière personnalisée les traitements les mieux adaptés et à en évaluer l'efficacité thérapeutique. Ses applications concernent les grands domaines de santé publique (oncologie, neurologie, maladies cardiovasculaires). Le potentiel de cette technologie, en particulier avec les nombreux traceurs marqués au fluor-18 (18F) et au carbone-11 (11C), n'est pas actuellement pleinement exploité en clinique et en recherche à cause des contraintes techniques, logistiques, organisationnelles et économiques, liées à la courte demi-vie de ces radioisotopes.

OBJECTIFS :

L'objectif du projet LOTUS est de développer un système intégré de production de radiotraceurs « à la demande » pour l'imagerie moléculaire. Le dispositif est destiné à une installation *in situ* sans contrainte majeure d'irradiation au sein même des centres de recherche et hôpitaux concernés.

CARACTERE INNOVANT :

Optimisation de la prise en charge du patient par l'accès à une plus large gamme de radiomarqueurs, plus spécifiques, à travers une plateforme automatisée : de la production des radioisotopes jusqu'à la préparation des radiopharmaceutiques injectables en passant par une traçabilité en temps réel du processus.

RESULTATS A DATE :

Mise en route et tests du cyclotron miniaturisé ISOTRACE et de la ciblurie.

Validation des synthèses automatisées de radiotraceurs en système microfluidique au SHFJ-Orsay (CEA).

FAITS MARQUANTS :

Un partenariat avec Minifab et Eveon a été signé pour l'industrialisation du module de synthèse microfluidique des traceurs.

En parallèle de ce projet, un financement FUI a été obtenu en 2018 pour le développement d'un environnement innovant entièrement robotisé de préparation de radiopharmaceutiques : ROBOLAB.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **PMB-Alcen** (porteur de projet): concepteur et fabricant d'accélérateurs de particules.
- SIGMAPHI : concepteur et fabricant de systèmes magnétiques.
- CEA : établissement public de recherche technologique, expertise et innovation sur les systèmes magnétiques, microfluidiques et l'imagerie moléculaire.

PMB
ALCEN

AAP : ISI

Date de début / date de fin : septembre 2012 / octobre 2019

Budget global : 23,7 M€

Aides publiques reçues 9M€

Projet co-labellisé par le pôle MEDICEN

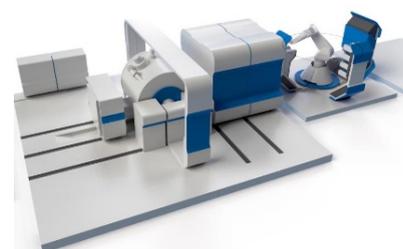
Valorisation :

- 21 emplois créés
- 8 prestataires présents sur site
- 6 brevets déposés et 3 en cours de dépôt
- 4 communications à l'international
- **Projet en cours**

Contact :

Ludovic Le Meunier, Directeur général adjoint

llemeunier@pmb-alcen.com



© PMB-ALCEN

TomoS

TERMINÉ

Développement d'un procédé de TomoSynthèse sur table radiologique

RESUME :

Le projet TomoS va permettre le développement d'un procédé de reconstruction par tomosynthèse¹ généralisée applicable à l'imagerie médicale par rayons X. Ce procédé sera intégré aux tables de radiologie télécommandée avec capteur plan commercialisées par la société DMS, plaçant DMS comme le premier fabricant européen à développer ce type de technologie.

L'avancée permise par le projet sera de proposer une reconstruction par couches successives, similaire à celle d'un scanner, des structures osseuses à partir d'une table de radiologie standard équipée d'un capteur numérique et de fonctions de translation/rotation. La dose de rayonnement reçue par le patient sera équivalente à celle d'une radiographie classique. Cette innovation de rupture est aujourd'hui possible du fait de l'apparition de capteur grand champs dynamique (lancement en juin 2013 du capteur FL par Thales) associée à des capacités de calcul suffisantes et constitue potentiellement un saut technologique dans l'utilisation des tables de radiologie.

L'image reconstruite permettra ainsi au radiologue par un examen simple, d'explorer des zones difficiles à extraire en radiologie classique lorsque celles-ci sont « cachées » par des organes ou d'autres os.

OBJECTIFS :

L'objectif du projet TomoS est de développer un procédé innovant de reconstruction d'image par tomosynthèse à partir d'une table de radiologie classique pour des examens habituellement réalisés sur CT-Scan ou IRM. Cette technologie permettra de réaliser une imagerie volumique similaire à celle obtenue via un scanner pour une irradiation bien inférieure.

CARACTERE INNOVANT :

Développement d'un procédé de tomosynthèse sur table de radiologie.

RESULTATS A DATE :

Algorithme de reconstruction adapté à la tomosynthèse développé et testé par Digisens. Cet outil présente une fonction de réduction des artefacts métalliques, dont le développement continuera hors du cadre du projet.

De nombreuses fonctionnalités de l'interface ont été implémentées sur la plateforme Medecom: règle de navigation dans le volume, marquage des coupes, navigation entre les coupes, mesures, annotations, application de filtres, manipulation d'image, épaisseur de coupe, visualisation 3D etc.

Un outil pour changer la tomographie optique diffuse après 1^{ère} reconstruction pour en relancer une nouvelle a été développé. L'outil est déjà implémenté et pris en main par le CHU de Montpellier.

L'intégration de la solution a été testée et semble prometteuse. Des mises à jour d'optimisation du logiciel seront ajoutées à la fin de l'essai clinique.

La validation clinique est en cours sur une étude comparant la tomosynthèse aux examens d'imagerie courants dans le cadre de l'analyse des sacro-iliaques dans un contexte clinique de suspicion de sacro-iliite.



AAP : FUI

Date de début /date de fin : janvier 2015/ novembre 2018

Budget global : 2,6 M€

Aides publiques reçues 1,3 M€

Projet co-labellisé par les pôles IMAGE & RESEAU, IMAGINOVE

Valorisation :

- 28 emplois maintenus et 16 emplois créés

Contact :

Caroline Julian,
Responsable projets R&D

cjulian@dms-imaging.com

24

¹ Reconstruction d'un modèle 3D d'un objet à partir d'un ensemble de projections 2D de cet objet sous différents angles



FAITS MARQUANTS :

Ce projet a permis la mise au point d'une Platinum améliorée (table de radiologie DMS) et a renforcé les collaborations avec les sociétés Thales Electron Devices, Medecom et Digisens. Un contrat d'achat est en cours de négociation avec Digisens.

Investissement de DMS pour la construction d'une nouvelle usine de production à proximité du site de Nîmes. Cette nouvelle unité, dont la mise en service opérationnelle est prévue en 2020, permettra notamment de produire les futures tables avec la brique logicielle TomoS.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **DMS** - Diagnostic Medical Systems (porteur du projet) : intégration des briques des partenaires et optimisation de la table.
- Thales Electron Devices : Expertise de soutien aux développements de DMS, basée sur la connaissance des capteurs.
- Digisens : Développement des algorithmes de reconstruction faible dose en quasi temps réel, compatible avec la mécanique actuelle de la table.
- Medecom : Développement de la station de post-traitement
- CHRU de Montpellier : Spécifications, validation de l'IHM, identification des apports de valeur en pratique et validation clinique

Installation de la 1^{ère} table Platinum améliorée au CHU de Montpellier



Et 1^{ères} acquisitions sur rachis bassin fantôme et main



3D-DXA-SPINE

Outil de reconstruction 3D pour la forme et la distribution de la densité minérale osseuse volumique à partir d'images 2D DXA

RESUME :

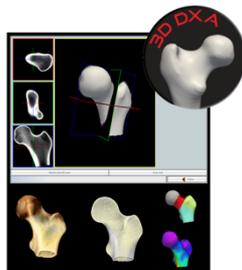
Diagnostic Medical Systems (DMS) présente la 1ère solution de reconstruction 3D à partir d'images réalisées par un ostéodensitomètre DXA. Cette modélisation en trois dimensions donne au praticien une visualisation volumique pour mesurer la structure trabéculaire et corticale de l'os. Elle permet ainsi d'accéder très rapidement aux mesures volumiques de densité minérale osseuse et de coupes transverses de l'os. Ces données étaient jusqu'alors uniquement accessibles via des techniques plus irradiantes et plus coûteuses, comme les examens par tomodynamométrie (CT Scanner). Cette technologie est déjà disponible pour la reconstruction du fémur en 3D.

OBJECTIFS :

Développer et valider un algorithme de reconstruction 3D des vertèbres du rachis lombaire (matériel et logiciel).

CARACTERE INNOVANT :

Outil de reconstruction 3D pour la forme et la distribution de la densité minérale osseuse volumique à partir d'Images 2D DXA.



RESULTATS A DATE :

L'algorithme de reconstruction a été codé sur les 4 vertèbres lombaires (L1, L2, L3, L4) par Galgo Medical et validé sur une cohorte de patients par le CETIR. L'interface utilisateur d'intégration dans le logiciel des appareils DXA a été réalisée par DMS. Le retour des utilisateurs cliniques a été réalisé par DMS et s'est révélé encourageant.

FAITS MARQUANTS :

Ce partenariat a donné lieu à de nouvelles collaborations avec R-révolution santé, service MS4P, CHRU de Montpellier, Hôpital Lapeyronie, CHRU de Nîmes pour les études cliniques.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Diagnostic Medical Systems** (porteur de projet) : conception et développement de dispositifs médicaux (système électro-médical) dédiés à l'imagerie médicale 2D et 3D
- Galgo Medical : développement de l'algorithme de reconstruction 3D-DXA
- CETIR SL : spécifications et validation clinique de la 3D DXA



AAP : EUROSTARS

Date de début / date de fin : Novembre 2014 / Juin 2016

Budget global : 1,14 M€

Aides publiques reçues : 0,5 M€

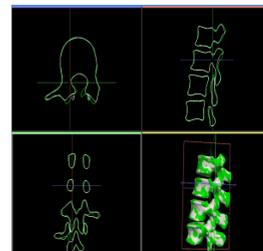
Valorisation :

- 7 emplois maintenus
- 2 emplois créés
- 5 communications à l'international

Contact :

M. Krishna MAHADEA

kmahadea
@dms-imaging.com





TSH Testing TERMINÉ

Optimisation et standardisation du dosage de la thyrotropine (TSH)

RESUME :

Les pathologies thyroïdiennes concernent plus de 100 millions de patients en Europe et sont essentiellement diagnostiquées sur le dosage de la thyrotropine (TSH, Thyroid Stimulating Hormone) circulante. La TSH est le premier marqueur protéique prescrit en analyses médicales et cependant, l'intervalle de normalité, définissant si le patient est malade ou non est sans cesse remis en cause depuis de nombreuses années sans qu'il en ressorte de valeurs consensuelles. Le projet TSH Testing est destiné à établir de nouveaux tests et à les valider sur une sérothèque importante, ou banques à sérum et à les valider directement avec les fabricants.

OBJECTIF :

Validation d'un nouveau test TSH pour le dépistage précoce de l'hypothyroïdie et détermination de la valeur seuil pour un traitement thérapeutique adapté.

CARACTERE INNOVANT :

Calibration massive de tests existants selon les normes réglementaires en vigueur.

Validation d'un seuil de traitement : cet index thérapeutique aura un grand impact sur le traitement des patient(e)s. Mieux dépisté(e)s, mieux dosé(e)s, ces patient(e)s gagneront en confort de vie : aujourd'hui l'hypothyroïdie est un état où le sujet est fatigué et déprimé alors que ses analyses sont normales. En France, il y a 10 millions de tests réalisés par an pour 1 million de patients.

Le Régime de Santé pourrait économiser près de 50% des coûts actuels en prescrivant 1 test+1 traitement/1 visite d'un praticien pour moins de 50€. En général, la sécurité sociale paie durant toute cette période environ 5 000€ par patient (prescription + scintigraphie qui révèle souvent des nodules à opérer).

RESULTATS A DATE :

Sérothèque construite par les CHU de Lyon, Grenoble et Chambéry. Exploitation de la validation en cours.

FAITS MARQUANTS :

Première commercialisation du produit de Siamed'Xpress.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **SIAMED'Xpress** : pilote du projet, production de TSH recombinante et construction de nouveaux tests
- Hospices Civils de Lyon (laboratoire de médecine nucléaire *in vitro* – Nutrition Endocrinologie Métabolisme) : constitution d'une sérothèque
- Centre hospitalier de Grenoble/Chambéry : constitution d'une sérothèque
- European Diagnostics Manufacturer Association (EDMA) et Standard Division of International Federation Clinical Chemistry



AAP : ANR

Date de début / de fin :
janvier 2011 / juillet
2014

Budget global :
2,5 M€

Aides publiques :
0,8 M€

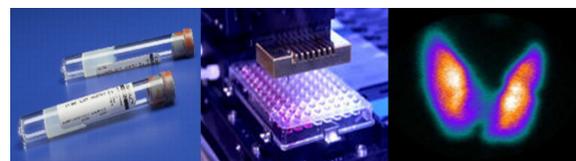
Valorisation :

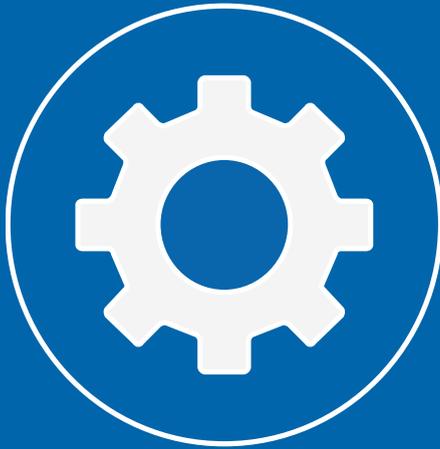
- 1 emploi maintenu pour Siamed'Xpress
- 6 emplois créés
- 1 brevet en cours
- 1 publication publiée et 3 en cours de rédaction
- Commercialisation du test Siamed'Xpress

Contact :

Pr. Catherine Ronin, Fondatrice
et Dirigeante de Siamed'Xpress

catherine.ronin
@siamedxpress.com





Projets Dispositifs Médicaux

GabiPhoce.....	29
SPINEINJECT.....	30
SPINEFLEX	31
MIVANA	32
MUSIC	34
NEUROCOM.....	35
Quick'Mold	36
Respire	37
Whatbone	39

GabiPhoce

TERMINÉ

Ciments phosphocalciques biorésorbables dopés au gallium

RESUME :

Dans le cas spécifique des traitements pharmacologiques des désordres osseux, les matériaux à base de phosphate de calcium (CaP) peuvent apporter une valeur ajoutée en tant que support pour médicaments, de par leur capacité unique à chimisorber, c'est-à-dire absorber par réaction chimique, différentes espèces chimiques et à intégrer dans leur structure des ions pouvant présenter une activité thérapeutique. L'objectif de ce projet est de concevoir un dispositif médical biorésorbable à base de CaP, utilisable pour la libération *in vivo* d'agents anti-résorptifs qui serait implantable par chirurgie mini-invasive sur des sites spécifiques à risque de fracture induit par l'ostéoporose, offrant une meilleure biodisponibilité locale de l'agent thérapeutique et conduisant à une reconstruction osseuse sur ces sites.

OBJECTIF :

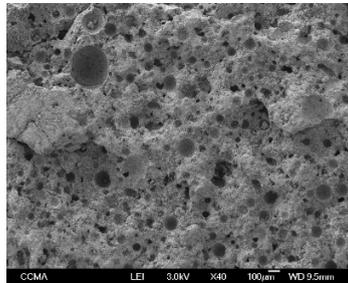
Concevoir un dispositif médical biorésorbable à base de CaP, utilisable pour la libération *in vivo* d'agents anti-résorptifs et pour la prévention de la fracture ostéoporotique.

CARACTERE INNOVANT :

Les matériaux à base de (CaP), bioactifs et conduisant à la repousse osseuse, sont utilisés pour le comblement osseux. L'innovation consiste à associer un agent anti-résorptif non pharmacologique, comme le gallium, qui apporte un traitement locale du désordre osseux comme dans le cas des sites spécifiques à risque de fracture induit par l'ostéoporose.

RESULTATS A DATE :

Le projet a permis l'optimisation d'un ciment phosphocalcique gallié pour le traitement de maladies liées à un dérèglement du remodelage osseux tel que l'ostéoporose ou dans la prévention d'infection suite à une intervention chirurgicale. Une partie du mécanisme d'action moléculaire du gallium en solution a été élucidé, permettant de mieux comprendre l'action sur le remodelage osseux, étape clé pour toute application biomédicale. En parallèle, un modèle animal pour simuler la vertébroplastie a été mis au point et des études *in vivo* ont montré que le ciment phosphocalcique est bien toléré localement et aucun effet néfaste lié à la présence du gallium n'a été observé.



En parallèle, un modèle animal pour simuler la vertébroplastie a été mis au point et des études *in vivo* ont montré que le ciment phosphocalcique est bien toléré localement et aucun effet néfaste lié à la présence du gallium n'a été observé.

FAITS MARQUANTS :

Ce projet a continué d'être développé et un projet FUI a été déposé et accepté sous le nom « SpineInject ».

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Graftys** (porteur de projet): expertise sur le développement de ciments phosphocalciques.
- CEISAM - UFR Sciences et Techniques – UMR 6230 : expertise sur les matériaux hybrides organiques-inorganiques à base de phosphore.
- LIOAD (Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire): expertise sur la conception et l'analyse de biomatériaux phosphocalciques
- Conditions Extrêmes et Matériaux Haute Température et Irradiation (UPR 3079) : expertise sur la transformation des matériaux à base de phosphore



AAP : ANR

Date de début / de fin :
janvier 2009 / septembre 2013

Budget global :
3,1 M€

Aides publiques :
1 M€

Valorisation :

- 4 emplois créés
- 4 brevets dont 2 délivrés et 2 déposés
- 9 publications dont 6 publiées et 3 en cours de rédaction
- 10 communications à l'international
- 1 concession de licence prise par Graftys

Contact :

Florian Boukhechba, Responsable R&D et préclinique

Florian.boukhechba
@graftys.fr

SPINEINJECT TERMINÉ

Développement de biomatériaux de remplacement osseux pour applications spécifiques en chirurgie du rachis

RESUME :

En chirurgie de reconstruction osseuse, les ciments phosphocalciques représentent une alternative synthétique intéressante à l'autogreffe osseuse mais ils restent actuellement hors de portée des indications liées au rachis. L'approche du projet SpineInject vise à développer une nouvelle génération de composites injectables basés sur la chimie des ciments phosphocalciques et visant deux indications spécifiques du rachis : le comblement de cages vertébrales intersomatiques et le renforcement de corps vertébraux fragilisés par l'ostéoporose.

OBJECTIF :

SpineInject vise à développer des matériaux présentant des propriétés mécaniques similaires à celles de l'os, des propriétés rhéologiques et un contraste compatibles avec la chirurgie du rachis et une cinétique de résorption synchronisée avec celle du remodelage osseux.

CARACTERE INNOVANT :

L'innovation visée dans SpineInject est de répondre aux exigences du comblement de cages vertébrales intersomatiques et du renforcement de corps vertébraux fragilisés par l'ostéoporose avec des nouveaux matériaux résorbables et alternatifs à l'autogreffe osseuse.

RESULTATS A DATE :

Le projet SpineInject a permis de développer deux composites basés sur la chimie des ciments phosphocalciques répondant chacun à une partie des besoins particuliers des indications visées. Pour le comblement de cages vertébrales intersomatiques une preuve de concept a été obtenue avec un premier composite dans un nouveau modèle animal mimant les besoins de l'indication. Pour le renforcement de corps vertébraux fragilisés par l'ostéoporose, un second composite offre déjà les caractéristiques texturales et de contrastes recherchés par les chirurgiens. Un de ces composites est en cours d'industrialisation.

FAITS MARQUANTS :

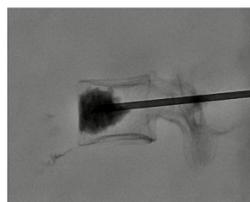
Deux composites originaux ont été mis au point dont un fait l'objet d'une demande de brevet. Un modèle animal original pour l'indication de comblement de cages vertébrales intersomatiques a été développé.

SpineInject fait suite au projet GabiPhoce, financé par l'ANR. Les résultats obtenus au travers de SpineInject ont permis de déposer et d'obtenir un financement au FUI23 pour le projet SpineFlex.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Graftys** (porteur de projet): Expertise sur le développement de ciments phosphocalciques
- Guerbet : expertise sur les radio-opacifiants
- BIPOA (Bio-Ingénierie et Physiopathologie Ostéo-Articulaire) : expertise sur les interactions biomatériaux/biologie osseuse
- CEISAM (Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation) : expertise sur les matériaux hybrides organiques-inorganiques à base de phosphore
- LIOAD (Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire) : expertise sur la conception et l'analyse de biomatériaux phosphocalciques

Injection d'un prototype optimisé de SpineInject dans une vertèbre humaine. Le ciment possède une radio-opacité optimal et se répartit bien dans le tissu osseux spongieux (image de fluoroscopie - ©Graftys)



AAP : FUI

Date de début / de fin :
mars 2012 / juin 2016

Budget global :
1,6 M€

Aides publiques :
0,4 M€

Valorisation :

- 3 emplois maintenus en CDI
- 4 emplois créés et 1 doctorant
- 1 brevet déposé
- 2 publications publiées, et 3 en cours d'écriture
- 6 communications à l'international
- 2 prototypes industrialisables

Contact :

Florian Boukhechba, PhD
Responsable R&D et préclinique

Florian.boukhechba
@graftys.fr

SPINEFLEX

Ciment phosphocalcique à la fois élastique et résistant pour le traitement des fractures vertébrales

RESUME :

En chirurgie de reconstruction osseuse, les efforts de recherche portent, depuis plusieurs années, sur le développement d'alternatives synthétiques résorbables à l'autogreffe osseuse. Dans ce contexte, les ciments phosphocalciques (CPCs) représentent aujourd'hui une alternative thérapeutique très intéressante pour des indications qui restent cependant limitées aux comblements des cavités osseuses non porteuses. Le projet SPINEFLEX vise à développer une nouvelle génération de composites injectables, basés sur la chimie des CPCs, dont le domaine d'application serait élargi à la chirurgie du rachis et plus particulièrement au traitement des vertèbres fragilisées ou fracturées par l'ostéoporose. Pour cela, le CPC composite à développer doit répondre aux critères suivants : (i) une viscosité appropriée permettant l'injectabilité dans le corps vertébral traité ; (ii) des propriétés mécaniques biomimétiques de l'os ; (iii) une libération locale d'un agent anti-ostéoporotique ; (iv) un contraste suffisant pour suivre l'injection en fluoroscopie ; (v) une capacité à être résorbé au rythme du remodelage osseux. L'objectif principal et l'originalité du projet sera de modifier les CPCs avec un hydrogel elastino-mimétique à base de Dendrimères Greffés de la Lysine (DGL) et d'une protéine élastique, afin d'améliorer durablement le couple élasticité/rigidité en mimant les propriétés mécaniques de l'os, permettant ainsi le traitement des fractures par compression vertébrale.

OBJECTIF :

Le projet SPINEFLEX vise à développer un CPC composite résorbable pour le traitement des fractures par compression vertébrale (VCFs) répondant au cahier des charges clinique, et aux différents critères d'innovation pour cette indication. SpineFlex vise à proposer une alternative biologique au traitement actuel non satisfaisant utilisant une résine non-résorbable (PMMA).

CARACTERE INNOVANT :

Production d'un biomatériau mimant les propriétés de l'os, à la fois résistant et élastique, éliminant le risque de fractures secondaires lié au traitement actuel par PolyMethAcrylate de Methylene (PMMA).

RESULTATS A DATE :

Les résultats préliminaires sont encourageants. Différentes formulations ont été étudiées, sur des critères mécaniques et de cinétiques de formation du ciment. Des essais de viabilité cellulaire ont permis d'effleurer les interactions des composants du CPC avec les cellules osseuses. Un scale-up de la synthèse des DGL a été mis au point dans le but d'optimiser la fabrication du gel.

FAITS MARQUANTS :

Ce projet a conduit à une nouvelle collaboration avec la Société Colcom, qui vient enrichir le réseau déjà important des partenaires principaux que sont Graftys et le laboratoire CEISAM, avec leurs partenaires LBTI (Lyon) et IBV (Nice). Ce projet fait suite au FUI SpineInject qui avait permis le dépôt d'un premier brevet international, et qui est rentré en phase d'industrialisation.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Graftys** (porteur de projet): Expertise en développement, production et commercialisation de biomatériaux synthétiques utilisés en orthopédie.
- COLCOM : Expert en fabrication, modification et analyse de Dendri-Graft de Lysine.
- CEISAM : Expertise en conception et caractérisation des matériaux hybrides organiques-inorganiques permettant la régénération osseuse.
- BIPOA : Transfert à la clinique des différentes formulations de ciments phosphocalciques et analyse biomécanique de biomatériaux.
- LBTI : Expertise en développement et synthèse de protéine élastique et caractérisation mécanique de l'hydrogel.



AAP : FUI

Date de début / de fin :
Mai 2015/Avril 2020

Budget global :
2,4 M€

Aides publiques :
1,4 M€

Valorisation :

- 3 emplois créés
- **Projet en cours**

Contact :

Enrico Bastianelli, CEO Graftys

enrico.bastianelli@graftys.fr



MIVANA

Renforcer la filière cardio-vasculaire française grâce au développement de deux Dispositifs Médicaux Implantables innovants dédiés au traitement des maladies de la valve mitrale

RESUME :

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont la 1ère cause de décès en France chez la femme, 2ème cause de décès chez l'homme. Un tiers des décès dans le monde est causé par ces maladies et on estime qu'en 2030 plus de 23 millions de personnes mourront d'une MCV.

Le traitement des MCV comprend des médicaments et des interventions chirurgicales (pontage coronarien, réparation et remplacement valvulaire, implantation de prothèses vasculaires) et la tendance actuelle est d'implanter ces prothèses cardio-vasculaires par des méthodes mini-invasives.

Parmi ces MCV, l'insuffisance mitrale (fuite de la valve mitrale entraînant un reflux anormal de sang du ventricule gauche vers l'oreillette gauche) affecte 1% de la population et nécessite le plus fréquemment un recours à la chirurgie. Sur les 4 millions de patients potentiellement éligibles à une intervention sur la valve mitrale, seulement 150,000 patients arrivent à en bénéficier chaque année : cette intervention est considérée aujourd'hui à haut risque et avec un bénéfice mesuré limité : 30% des patients opérés conservent une régurgitation de la mitrale et 20% récidivent dans les deux ans.

Il y a donc un grand besoin insatisfait avec des technologies d'implant plus physiologiques et à risque total d'implantation beaucoup plus bas.

OBJECTIFS :

L'objectif du projet MIVANA est d'offrir aux patients des solutions thérapeutiques plus efficaces pour une famille de MCV, l'insuffisance mitrale, et de proposer aux chirurgiens deux gammes de dispositifs médicaux implantables plus physiologiques et avec un rapport bénéfice/risque considérablement meilleur par rapport aux dispositifs actuels :

- Un anneau, pour la réparation de la valve mitrale, qui possède l'avantage unique de pouvoir être réglé au fil du temps et sans nouvelle intervention chirurgicale
- Une bioprothèse de valve, pour le remplacement complet de la valve mitrale, qui possède l'avantage unique d'un fonctionnement véritablement physiologique.

Les bénéfices doivent inclure aussi un niveau de qualité et d'efficacité industrielle supérieure, pour pouvoir devenir plus facilement accessibles à tous les patients qui en auront besoin.

CARACTERE INNOVANT :

Anneau pour la réparation de la mitrale : il s'agit du premier anneau réglable pour annuloplastie mitrale avec ajustement percutané à cœur battant, immédiat et à long terme. Il pourra traiter aussi bien les conditions de régurgitation mitrale résiduelle et récidivante, en améliorant considérablement les conditions de vie des patients et réduisant les risques liés à une deuxième intervention.

Valve pour le remplacement de la mitrale : c'est la première valve mitrale trans-cathéter recherchant une fonctionnalité totalement physiologique. A utiliser dans les cas plus sévères d'insuffisance pour lesquels la réparation de la valve pourrait s'avérer insuffisante, car ses caractéristiques trans-cathéter et physiologique permettront de traiter des patients plus graves et à plus haut risque chirurgical.

Les deux dispositifs médicaux sont développés en utilisant des nouveaux procédés automatisés d'assemblage et de production textile, qui donneront aux dispositifs des propriétés uniques de performance, qualité et cout industriel.

KEPHALIOS

AAP : PSPC

Date de début / date de fin : Septembre 2015/ Aout 2020

Budget global : 27,4M€

Aides publiques : 8,6M€

Projet co-labelisé par les pôles TECHTERA, MEDICEN

Valorisation :

- 10 emplois créés (5 chez KephaliOS, 2 chez Epygon, 3 chez Texinov)
- 5 brevets déposés et 2 en cours de dépôt
- 1 publication
- 1 communication à l'international et 2 présentations orales
- **Projet en cours**

Contact :

Daniele ZANOTTI, Directeur technique et innovation

daniele@affluentmedical.com



RESULTATS A DATE :

Les deux dispositifs ont été développés dans une version produite de manière classique, non-automatisée, pour pouvoir tester et valider d'abord tous leurs éléments thérapeutiques très innovants et les nouveaux composants, en particulier les composants textiles et (pour la valve) biologiques. Les prototypes fonctionnels ont été testés par simulations virtuelles, tests sur banc et par implantations sur animaux suivis plusieurs mois. Ces prototypes ont démontré leur fonctionnalité thérapeutique, l'usabilité chirurgicale, la biocompatibilité, la durabilité et la sécurité sur le long terme. Des implantations sur l'Homme sont déjà prévues pour démarrer la validation clinique.

En parallèle, les premiers procédés de fabrication et d'assemblage textile automatisés ou semi-automatisés ont été mis au point sur machines pour tester la faisabilité de réalisation industrielle.

FAITS MARQUANTS :

Ce projet a permis de créer un réseau de compétences d'excellence dans le secteur des implants cardiaques, en France et en Europe, qui sera, après rapatriement des savoir-faire sur le territoire national, la base d'une véritable filière industrielle centrée sur les technologies textiles en France, à un standard d'excellence Européenne et mondiale. Les premiers produits qui, grâce au projet MIVANA, sortiront de ce réseau, sont destinés à représenter des innovations majeures dans les thérapies cardiovasculaires.

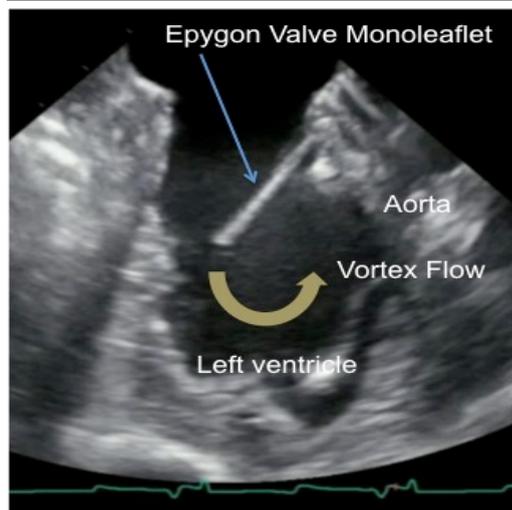
CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Kephalios** (porteur de projet) : spécialiste dans les dispositifs cardiaques implantables et réglables post intervention chirurgicale, conception de l'anneau réglable pour annuloplastie mitrale
- Epygon : conception de la bioprothèse de la valve mitrale pour implantation trans-cathéter
- Texinov : Spécialiste du textile technique, automatisation des procédés d'assemblage
- IFTH : Sélection des matériaux/structures textiles et conception des prototypes d'assemblage

L'anneau Mitrale Kephalios implanté sur animal et réglé à cœur battant



La structure asymétrique de la valve Epygon



MUSIC

TERMINÉ

Transistors à base de polymères pour enregistrements multimodaux *in vivo* dans le cerveau

RESUME :

Développer la nouvelle génération de dispositifs implantables requiert l'association d'expertise en matériaux et en micro-fabrication, en instrumentation et en évaluation *in vivo* des performances des implants sur animaux de laboratoire. MUSIC a répondu à ce défi en créant un consortium incluant l'Ecole des Mines de Saint-Etienne, l'INSERM et Microvitae Technologies. Le projet a démontré la faisabilité d'une nouvelle classe de dispositifs biocompatibles et ultra flexibles à application dans l'enregistrement de l'activité cérébrale, ouvrant la voie à de nouvelles applications médicales.

OBJECTIF :

Développer la nouvelle génération de sondes biocompatibles et ultra flexibles pour les enregistrements multimodaux chroniques chez l'animal.

CARACTERE INNOVANT :

Enregistrement des activités cérébrales par un transistor organique.

RESULTATS A DATE :

Le transistor organique est capable d'enregistrer des activités cérébrales de basse amplitude sur la surface du cortex, et dont la résolution est bien meilleure que celle de l'enregistrement par une électrode de surface. Par la suite ces transistors ont été fonctionnalisés par l'utilisation de brosses polymères, qui ont permis une attache covalente du glucose oxydase sur la surface du transistor. Ce procédé de fabrication rendit les transistors sensibles à différentes concentrations de glucose et leur a garanti une excellente stabilité temporelle.

FAITS MARQUANTS :

Nouvelle collaboration en neurosciences avec Eric Halgren, PhD, Professor de Radiologie, Neurosciences et Psychiatrie. Il codirige le laboratoire d'imagerie multimodal à l'université de San Diego (USA).

Suite du projet MUSIC avec un ANR financé et déposé en 2013, PolyProbe dont l'objectif est de mettre au point des sondes implantables avec une capacité unique d'enregistrement de la délivrance de substances avec une excellente résolution spatiale et temporelle.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne** (porteur de projet): électronique organique et micro-fabrication.
- Epilepsie et Cognition (UMR 751; INSERM) : électrophysiologie.
- Microvitae technologies : design et fabrication de systèmes d'acquisition de signal.



AAP : ANR

Date de début / de fin :
octobre 2010 / mars
2014

Budget global :
1 M€

Aides publiques :
0,4 M€

Projet co-labellisé par le
pôle SCS

Valorisation :

- 3 emplois maintenus
- 1 emploi créé pour EMSE
- 13 publications
- >50 communications à l'international

Contact :

Rodney O'Connor,
Directeur du département
Bioélectronics

rodney.oconnor
@mines-stetienne.fr



NEUROCOM

TERMINÉ

Implant Cochléaire « tout implanté » pour la réhabilitation des surdités sévères et profondes

RESUME :

Neurocom vise à développer et commercialiser le premier implant cochléaire (prothèse auditive) mondial, implanté de façon invisible et permanente sur les personnes souffrant de surdité sévère ou profonde. Pour le patient, c'est un plus de confort, d'esthétisme mais aussi de qualité auditive. La conception de cet implant fait appel aux toutes dernières technologies associant énergie embarquée dans le corps humain (batterie rechargeable) et techniques de neurostimulation auditive adaptable en milieux complexes (microphone implantable).

OBJECTIF :

Démontrer la faisabilité industrielle du premier implant cochléaire entièrement implanté et totalement invisible.

CARACTERE INNOVANT :

Développement de briques technologiques clés dans le domaine de l'électronique implantable dans le corps humain.

RESULTATS A DATE :

Produits mis sur le marché : Implant cochléaire EVO et Processeur NEO générant un chiffre d'affaires de 25 à 40 M€ par an. Réalisation d'un démonstrateur d'un produit entièrement implantable, de composants de neurostimulation, d'un nouveau réseau d'électrodes, de nouveaux matériaux biocompatibles.

Validation d'une pile rechargeable implantable et de capteurs de signaux neurophysiologiques.

FAITS MARQUANTS :

Commercialisation du premier implant cochléaire entièrement implantable.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Oticon Medical ex-Neurelec** (porteur de projet): spécialiste de l'implant auditif
- Sorin Group : développement du module radio fréquence intégré et adapté cochléaire
- SOMMEPP : fabrication des moules de précision pour la fabrication du réseau d'électrodes
- CHU Montpellier : étude sur les techniques opératoires et la validation clinique adulte et enfant.
- INRIA : étude sur les techniques opératoires et la validation clinique adulte et enfant.
- Laboratoire IFR : tests cliniques



AAP : FUI

Date de début / de fin :
octobre 2007 / octobre 2011

Budget global : 10 M€

Aides publiques :
4,5 M€

Projet co-labellisé par le
pôle SCS

Valorisation :

- 60 emplois créés par Neurelec
- 1 brevet délivré, 8 déposés et 5 en cours
- 5 publications publiées et 5 soumises
- 4 communications à l'international
- Concession d'une licence d'un brevet du LIRMM

Contact :

Cédric Briand, Manager général
implant cochléaire

cbri@oticonmedical.com

Implant cochléaire EVO ©Neurelec 2015



Quick'Mold

Conception de moules alvéolaires destinés à l'injection plastique

RESUME :

Dans un procédé de fabrication d'injection plastique, le moule représente un élément essentiel. Le mode de conception traditionnel de ces moules (usinage) aboutit à des délais de fabrication très long (10 à 12 semaines) et à des coûts très élevés (de 20 000 à plusieurs centaines de milliers d'euros par moule). Des techniques de substitution telles que l'usinage de moule aluminium ou le prototypage rapide existent, mais ne garantissent pas une compatibilité du moule avec toutes les matières à injecter. Le projet QUICKMOLD vise donc à concevoir par fusion laser de poudre métallique une empreinte de moule alvéolaire pour des applications d'injections plastique. Les spécificités de ce procédé innovant doivent permettre de réaliser un moule compatible avec toutes les matières, dans des délais très courts et à prix réduit.

OBJECTIFS :

Les objectifs du projet sont de développer :

- Un outil de modélisation des structures alvéolaires afin d'en optimiser les propriétés
- Une méthodologie de conception des moules alvéolaires
- Un outil d'aide à la conception de moules alvéolaires
- La compétitivité des partenaires impliqués et les parts de marché des industriels.

CARACTERE INNOVANT :

Méthodologie de conception de moules à partir de technologies de fabrication rapide métallique.

Réalisation des empreintes de moules à l'aide d'une imprimante 3D à poudres métalliques

RESULTATS A DATE :

Les empreintes de la pièce MECAPLAST ont été fabriquées et ne présentent pas de défauts mécaniques et visuels.

FAITS MARQUANTS :

Il était prévu qu'ARMINES réalise des simulations mécaniques pour évaluer la durabilité des moules en amont des essais. Au démarrage du projet, les partenaires ont identifié un manque dans le programme de travail, concernant la thermique des moules. Ainsi, les partenaires ont préféré orienté les travaux d'ARMINES vers des simulations thermiques. Cette réorientation permet de prendre en compte la totalité des problématiques s'appliquant au moule, c'est-à-dire, la mécanique (au travers des essais) et la thermique (au travers des simulations).

Suite au retard technique pris par le projet, ce dernier doit être prolongé d'un an. La nouvelle date de fin envisagée est le 30/06/2017.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **INOVAPLAST** : LEADER DU projet et spécialiste de l'injection plastique
- Poly-shape : fabricant de moule et spécialiste de la fusion laser de poudre métallique
- Oxytronic : Equipementier électronique pour l'aéronautique (pièces petites et moyennes séries).
- Mécacorp : Injecteur dans le domaine automobile (pièces grandes séries).
- ARTS : Centre de recherche en mécanique, ingénierie et procédé
- AMU-ISM : Centre de recherche en mécanique et ingénierie,
- ARMINES - CEMEF : Centre de recherche en mécanique des procédés et transformation des matériaux



AAP : FUI

Date de début / de fin :
octobre 2013/ juin 2017

Budget global :
2,8M€

Aides publiques :
1,3M€

Projet co-labellisé par le
pôle Pégase

Valorisation :

- 15 emplois créés

Contact :

Serge DE SENTI, Président

Serge.de-senti@inovaplast.fr



Respire

TERMINÉ

Traitement des maladies respiratoires chez les nourrissons et enfants en bas âge

RESUME :

Ce projet a permis la réalisation et la validation clinique d'un nouveau nébuliseur de haute performance dans le but de le commercialiser. La technologie développée est basée sur une technologie à membrane vibrante micro perforée qui permet de diffuser un nuage de microgouttelettes centré sur un diamètre 2.4 μm et proposant une durée du traitement réduite. Après la conception, réalisation et caractérisation de ce nébuliseur *in vitro*, le dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires a été modélisé et optimisé *in vivo*. Le prototype fonctionnel Baby Nimbus™ a été développé et évalué en essais cliniques sur des nourrissons souffrant de bronchiolite aiguë et de jeunes enfants souffrants d'asthme sévère.

OBJECTIF :

Essai clinique et commercialisation du prototype Baby Nimbus™.

CARACTERE INNOVANT :

Développement d'une nouvelle technologie de générateur d'aérosol et son évaluation par des essais *in vitro*, *in vivo* et cliniques.

Le dispositif, avec son ratio taille de goutte/vitesse de traitement, permet de traiter le nourrisson avec le nébuliseur en 8 min au lieu de 20 min actuellement.

RESULTATS A DATE :

Prototype : sur la base d'une technologie innovante, quatre itérations et une étude comparative sur l'interface « homme-machine » ont permis d'aboutir à un dispositif complet répondant aux besoins pédiatriques (aérosol généré par le Baby Nimbus™ caractérisé par un DAMM de 2,4 μm et un débit de 0,4mL/min) avec membrane micro perforée.

Essais *in vivo* : la première série d'essais *in vivo* montre que le Baby Nimbus™ améliore bien la pénétration et le dépôt pulmonaire.



Essais cliniques : les prochains résultats des deux études cliniques actuellement en cours ont quant à eux pour objectif de prouver physiologiquement si le diamètre de la goutte de 2.4 μm apporte un réel bénéfice comparativement au diamètre de 4 μm disponible dans les dispositifs actuels. Si ce n'est pas le cas, le dispositif Baby Nimbus™ mis au point pourra être mis à jour pour obtenir un nuage d'aérosol de 4 μm et une réduction de la durée du traitement à 4 min au lieu des 20 min proposé actuellement sur le marché (réduction non négligeable lorsqu'il s'agit de soigner un nourrisson).



AAP : ANR

Date de début / de fin :
janvier 2009 / décembre 2012

Budget global :
1 M€

Aides publiques :
0,6 M€

Valorisation :

- 3 emplois maintenus
- 2 emplois créés
- 1 brevet délivré
- 2 publications et 2 en cours de rédaction
- 1 communication à l'international
- Concession de 2 licences

Contact :

Nicolas Gay, Chef de projet
recherche@telemaq.fr

FAITS MARQUANTS :

Telemaq a été sélectionné pour son projet COMIN (2011-2015) dans le cadre de l'appel à projets (AAP) « santé et autonomie sur le lieu de vie grâce au numérique », 1er APP E-Santé - Investissement d'Avenir.

Dans le cadre de ce projet, Telemaq a collaboré avec Riviera Waves, une entreprise spécialisée dans la microélectronique, les solutions communicantes et fonctions de connexion sans fil (Bluetooth et WiFi) pour développer une partie communicante associée au nébuliseur.

Le prototype a été amélioré pour être utilisé par des adolescents (design, ergonomie). Désormais le dispositif a été totalement intégré et optimisé pour être « pocket » et simple d'utilisation. Lié à une application smartphone temps réels (Bluetooth) et une plateforme web (Wifi, 3G), il dispose à la fois d'une fonctionnalité de traitement (nébulisation) et de diagnostic (spiromètre). De cette manière, l'adhésion du patient, l'efficacité de son traitement et l'observance du médecin en sont améliorés.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **TELEMAQ** (porteur du projet) : Développement de la technologie de nébulisation
- Inserm U618 : Evaluation de la technologie par des essais *in vitro* et *in vivo*
- CHU Timone Enfants : Réalisation des essais cliniques



Whatbone

TERMINÉ

Reconstruction des pertes de substances osseuse

RESUME :

La reconstruction des pertes osseuses est une des grandes difficultés rencontrées en chirurgie osseuse. Nous avons conçu et breveté un premier biomatériau appelé BRB, composé de sang total coagulé autour de microparticules calibrées de phosphate de calcium (BCP), extrêmement facile à utiliser au bloc opératoire. Nous avons montré qu'il possédait de fortes propriétés ostéogéniques *in vivo* chez le gros animal (chien). Le programme WHATBONE avait pour but de tester l'hypothèse selon laquelle l'ajout de tissu adipeux au BRB pourrait permettre d'augmenter encore ses propriétés reconstructrices.

OBJECTIFS :

Apporter la preuve de concept chez le chien de l'efficacité du nouveau biomatériau WHATBONE constitué d'un mélange de tissu adipeux prélevé extemporanément, de sang total et de particules calibrées de phosphate de calcium (BCP).

Comparer les propriétés ostéogéniques de ce biomatériau (WHATBONE) à celles du mélange sang total et particules de BCP seules, biomatériau ostéoinducteur que nous avons mis au point au cours du programme ANR Emergence précédent (BRB).

Comparer ces deux biomatériaux, BRB et WHATBONE, à l'autogreffe osseuse qui reste actuellement le traitement de référence des grandes pertes de substance osseuse.

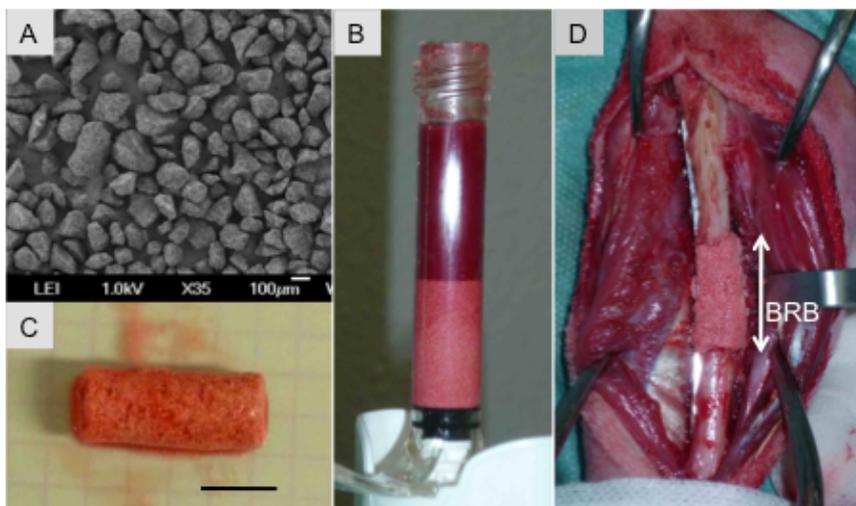
CARACTÈRE INNOVANT :

Ce projet est basé sur une invention brevetée en 2008 (2 brevets en copropriété CNRS/CHU de Nice).

RESULTATS A DATE :

Le biomatériau WHATBONE, composé de particules calibrées de phosphate de calcium (BCP), de tissu adipeux et de sang coagulé est un biomatériau cohésif, malléable, facile à préparer et à utiliser extemporanément pour la reconstruction osseuse.

Chez le rongeur et chez le chien, la preuve de concept de la supériorité de WHATBONE par rapport à celle de BRB (Sang/BCP) n'a pas été apportée.



Le BRB est composé de microparticules de BCP (A) sédimentées dans du sang total (B). Après coagulation il se présente comme un biomatériau cohésif (C) facile à adapter à des défaut osseux de tailles et formes variables, ici dans un défaut ulnaire critique de 2 cm chez le chien (D).



AAP : ANR

Date de début / de fin :
avril 2011 / avril 2013

Budget global :
460 K€

Aides publiques :
73 K€

Valorisation :

- 1 emploi maintenu
- 2 emplois créés
- 14 brevets délivrés et 12 brevets en cours
- 2 publications en cours d'écriture
- Cession de 2 licences exclusives de brevet et de savoir-faire à une entreprise du territoire

Contact :

Nathalie Rochet, MD, PhD

Nathalie.ROCHET@unice.fr

FAITS MARQUANTS :

Mise au point du biomatériau WHATBONE constitué de tissu adipeux, sang total coagulé et particules de BCP.

Obtention d'un soutien au transfert au CNRS concernant un autre domaine couvert par les 2 brevets sus cités à savoir la culture 3D dynamique du tissu osseux.

Ce programme a permis de confirmer les propriétés reconstructrices du BRB chez le gros animal dans des grandes pertes de substance osseuse et de les comparer à celles de l'autogreffe osseuse qui est actuellement le traitement de référence. L'analyse histologique des implants après 6 mois a montré que la reconstruction osseuse était de meilleure qualité avec le BRB qu'avec un greffon d'os autologue.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **GEPITOS** (GENETIQUE, Physiopathologie, et Ingénierie du Tissu Osseux; UMR 6235; CNRS), porteur de projet : Mise au point du protocole de préparation du nouveau biomatériau constitué de sang/tissu adipeux/BCP; 2) Tests d'ostéogénicité *in vivo* chez la souris et chez le rat.
- Ecole Nationale Vétérinaire / ONIRIS : Chirurgie chez le chien : implantation dans des défauts osseux de grande taille.
- LIOAD (Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire) : analyse histologique des os greffés chez le chien.



Projets Santé Numérique

Antepulsio II	41
Kyomed SAS.....	44
MediHandTrace	46
ROMEO 2	48
Smart Angel	50

Antepulsio II

Développement d'un outil interactif et ludique du système musculo-squelettique et ses pathologies pour des étudiants et des professionnels de la santé

RESUME :

Le projet ANTEPULSIO II a pour objectif le développement et la commercialisation d'une solution numérique multisupport permettant une meilleure compréhension de l'anatomie fonctionnelle par des patients et des étudiants. Son originalité est la présentation de l'anatomie via une maquette numérique présentant un comportement physique réaliste afin d'expérimenter l'application de forces ou de lésions dans le cadre d'une pédagogie active et personnalisée sous forme de serious game.

L'éducation à l'anatomie est au cœur du projet, fruit de plusieurs années de réflexions et d'étude des besoins du marché et des utilisateurs dans le secteur de l'éducation pour la santé. Il est aujourd'hui communément admis qu'une bonne visualisation du fonctionnement du corps humain est indispensable pour un patient lors de sa guérison, pour un clinicien lors de son intervention et pour un étudiant ou un enseignant pendant la formation. Or, les outils pédagogiques disponibles aujourd'hui sur le marché sont statiques et manquent d'interactivité. Les différents partenaires souhaitent donc améliorer la pédagogie de la motricité en développant le premier modèle numérique 3D du système musculo-squelettique humain manipulable en temps réel et adapté à la pédagogie.

OBJECTIF :

Le projet ANTEPULSIO a pour ambition de développer et commercialiser deux solutions de modélisation 3D du système musculo-squelettique humain. Une première « ANTEPULSIO Coaching » destinées aux soignants dans l'information au patient, et la seconde « ANTEPULSIO Students » destinée à l'enseignement.

CARACTERE INNOVANT :

Apport d'une ressource interactive et dynamique emprunté au monde du jeu vidéo, pour répondre à un besoin éducatif exprimé à la fois par les soignants, et le marché de l'enseignement.

RESULTATS A DATE :

Un premier prototype de l'application Students a été conçu, incluant différents exercices interactifs avec un modèle du tronc permettant la contraction de 8 groupes musculaires différents en parallèle. Ce prototype a été testé sur des étudiants et les retours permettront son amélioration et l'évolution vers l'application finale. Suite à une étude auprès de soignants, les fonctionnalités nécessaires à l'application coaching ont été identifiées et un premier prototype est en cours de réalisation.



AAP : FUI

Date de début / de fin :
Janvier 2017/Décembre 2019

Budget global :
1,9 M€

Aides publiques :
1,1 M€

Projet co-labelisé par le
pôle Imaginove

Valorisation :

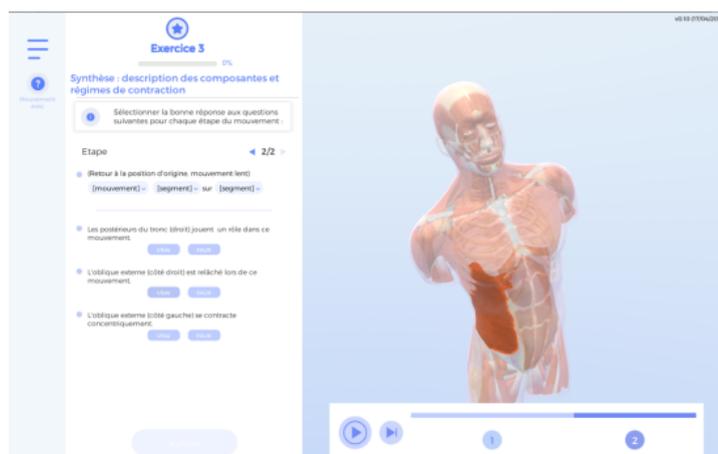
- 2 emplois créés
- **Projet en cours**

Contact :

François Faure, Président
Anatoscope

faure@anatoscope.com

42



FAITS MARQUANTS :

Elsevier Masson, partenaire envisagé pour commercialiser l'application Students, ne souhaite plus participer compte tenu d'une restructuration de leur organisation interne. Les différents acteurs du projet sont donc en recherche d'un nouveau partenaire pour la commercialisation du projet.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **ITycom** (porteur de projet): Expert en solutions Digital Learning.
- Anatoscope SA : Expertise en création de logiciels de modélisation biomécanique à partir d'imagerie, pour la médecine personnalisée.
- Brûle : Studio de design spécialisé dans les nouveaux médias et nouvelles interactions.
- Ochelys : Agence de conception d'application Web et mobile, spécialisée dans les méthodes d'innovation par les usages.
- Université Claude Bernard Lyon 1 : Expert dans l'étude de la motricité humaine. Validation scientifique de l'intérêt du projet.

Kyomed SAS

Centre de Recherche et d'Innovation Industrielle
DiagnosTIC Santé

RESUME :

L'introduction des nouvelles technologies dans le domaine de la santé nécessite de repenser les schémas de conception, développement et validation clinique qui étaient appliqués jusqu'à présent. Issue du projet CR2i DiagnosTIC Santé, Kyomed est une société de prestation de services nouvelle génération spécialisée dans le domaine de la santé connectée, de l'autonomie et de la médecine personnalisée. Les cibles sont les industriels de l'industrie pharmaceutique, les sociétés expertes des technologies ou des TICs, les centres cliniques désireux de moderniser le parcours de soin de leurs patients. Le rôle de Kyomed consiste à accompagner nos clients à chaque étape de leurs projets ou du développement de leurs solutions de santé innovantes : de la conception du projet ou des solutions jusqu'à l'évaluation du bénéfice clinique qu'ils apportent et leur déploiement sur plusieurs sites, voire à l'international.

OBJECTIF :

Kyomed propose des services intégrés pour accompagner le développement et la mise sur le marché de solutions de santé innovantes dans le domaine de la santé connectée, de l'autonomie et de la médecine personnalisée, en se basant sur 3 plateformes synergiques :

- Une plateforme « Santé connectée et Autonomie » qui consiste à fournir un écosystème collaboratif à nos clients (support médical, technologique et réglementaire), et à évaluer selon une méthodologie Living Lab les besoins, les attentes et l'expérience utilisateur des citoyens, patients et professionnels de santé
- Une plateforme « Marqueurs de santé & analyse de données » qui consiste à analyser, identifier, combiner et valider cliniquement des marqueurs médicalement pertinents
- Une plateforme « Evaluation Clinique de dispositifs innovants » qui consiste à démontrer l'efficacité clinique de ces nouvelles solutions de santé, qu'elles soient destinées à être certifiées Dispositif Médical ou pas, et à réaliser une évaluation médico-économique

CARACTERE INNOVANT :

Kyomed peut combiner évaluation d'usage et évaluation clinique afin de prendre en compte non seulement les bénéfices cliniques mais aussi les aspects humains (impact sur la qualité de vie, acceptabilité, observance, facilité d'usage, ergonomie, etc...). Cette approche répond à une évolution des pratiques médicales et des exigences des Autorités de Santé internationales qui impliquent de plus en plus les patients dans leurs procédures d'évaluation des dispositifs médicaux grâce aux méthodologies Living Lab.

Selon l'approche de Kyomed, si un marqueur de santé doit bien permettre de détecter, diagnostiquer et suivre l'évolution d'une pathologie, il ne peut se limiter aux marqueurs biologiques traditionnellement utilisés en médecine, qu'ils soient mesurés par des méthodes génétiques, biochimiques, ou d'imagerie. Kyomed a au contraire une approche holistique en intégrant dans son analyse, des données comportementales et environnementales en plus des données biologiques, l'objectif étant d'identifier les combinaisons de marqueurs les plus pertinentes dans un contexte médical donné.

RESULTATS A DATE :

Quelques projets phares :

- Kyomed coordonne le développement et le déploiement dans 22 pays en Europe, Amérique et Australie, d'une application mobile de suivi des rhinites allergiques. Les principaux symptômes sont recueillis par des questionnaires et le traitement adéquat sera proposé par l'intermédiaire d'un outil d'aide à la décision clinique basé sur les recommandations internationales. L'application, gratuite pour le patient, pourra l'alerter en cas d'allergie en fonction de sa localisation et de ses déplacements.



AAP : Filières
Industrielles Stratégiques
(ex-PFMI) - Programme
Investissements d'Avenir

Date de début : avril
2014

Budget global :
6,5 M€

Aides publiques :
4,6 M€

Valorisation :

- 11 emplois créés
- 1 brevet déposé
- 15 publications publiées avec auteur(s) Kyomed et 52 en soutien des clients
- 1 communication à l'international (Business Wire pour le CES) et 9 présentations à des congrès internationaux

Contact :

Daniel Laune, CEO

Daniel.laune@kyomed.com

- En collaboration avec la CNAV et la CARSAT Languedoc-Roussillon, Kyomed développe de nouveaux services digitaux destinés aux seniors pour favoriser leur maintien à domicile. Kyomed mène des évaluations d'usage et d'acceptabilité grâce au recrutement de plus de 600 retraités volontaires. Ces participants ont testé 8 solutions innovantes à leurs domiciles pour une durée de 3 mois ou lors d'ateliers individuels. Les retours d'usages sont traités par Kyomed et un rapport d'étude est établi pour chaque solution, afin de les dimensionner et répondre parfaitement aux réels besoins des utilisateurs.
- Un partenariat avec NEOGIA a été signé pour le développement de leurs dispositifs médicaux connectés dans le domaine de l'apnée du sommeil. Kyomed apporte un conseil sur tous les aspects médicaux et scientifiques, pour évaluer l'expérience utilisateur et réaliser les évaluations cliniques de ces dispositifs ainsi que pour proposer des modèles économiques adaptés aux zones géographiques concernées (Europe, Amérique, Asie).
- Kyomed a été sélectionné sur un projet européen EIT Health (H2020) avec plusieurs partenaires de renom (ATOS, UPMC, Universités de Barcelone et de Grenoble...) dont les objectifs sont de mesurer l'impact de la pollution sur les maladies respiratoires et de mettre en place des mesures de préventions, d'alertes et d'actions en cas de pics de pollution. Pour la première fois, Kyomed sera le valorisateur direct de la solution développée (produits et services).



Autres appels à projets remportés :

- Participation au CES 2016 à Las Vegas comme visiteur et sélectionné comme exposant au CES 2017 (Eureka Park)
- Lauréat du Programme Investissement d'Avenir « Ecocité » sur la Cité Intelligente volet santé (2017)
- Lauréat du 2nd appel à projets ministériel « Démonstrateurs industriels de la Ville Durable DIVD » sur le Bien vivre aux 4 âges de la vie (2017)
- Nominé au Prix Galien Medstartup 2017 pour la catégorie « Best Innovative Trial Design leading to quicker and better therapeutic outcome » (Pitch 25-26 Octobre New-York)

FAITS MARQUANTS :

Kyomed est issu du projet CR2i DiagnosTIC Santé, lauréat du Programme Investissements d'Avenir « Filières Industrielles Stratégiques » en décembre 2013 et cofinancé par Montpellier Méditerranée Métropole et la Région Occitanie. La société a été créée en avril 2014, avec l'appui du Pôle de compétitivité EUROBIOMED tout au long de son montage.

CONSORTIUM INITIAL ET COMPETENCES CLES :

- Bioguild (Acobiom, Amylgen, ASA, CEISO, Histalim, I2A, Phylogen) : biomarqueurs, bioinformatique, réglementaires
- Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) : cancérologie, biomarqueurs, études cliniques, parcours de soins
- Université de Montpellier (UM) : innovation, chaire e-santé, plateformes technologiques
- Association CR2i en LR (CHRU Montpellier, CHU Nîmes, Institut Mines Télécom, Ecole des mines d'Alès, Etablissement Français du Sang EFS, Sanofi, Zayo, Gosis) : expertises médicales, dispositifs médicaux, essais cliniques, fouille de données, outils d'aide à la décision, hébergement de données santé sécurisé, e-santé

Site internet : www.kyomed.com

MediHandTrace

Traçabilité de l'hygiène des mains, des actes et des soins dans les hôpitaux, en industrie agro-alimentaire et pharmaceutique

RESUME :

L'insuffisance d'hygiène des mains des professionnels de santé est à l'origine de 40% des Infections Associées aux Soins. Le coût global annuel pour la collectivité française est de 4 milliards d'Euros, dont 1 milliard pour l'hygiène des mains. Deux technologies éprouvées permettant la mise au point d'un système de traçabilité d'hygiène des mains : la RFID pour une identification des personnels par fonction dans leur parcours de désinfection des mains, accès aux zones patients et techniques et la lecture code/barre pour le contrôle des tâches de soins. Accéder à un produit éprouvé répondant à un ensemble de contraintes d'ordre "médico-environnemental" et assistant le personnel à améliorer ses pratiques de soins et de désinfection des mains, a été possible après trois années d'essais techniques, cliniques, sociologiques aux MIT de l'hôpital Nord de Marseille.

OBJECTIF :

Développement et validation technique et scientifique d'un système d'audit automatisé de traçabilité d'hygiène des mains.

CARACTERE INNOVANT :

Mise au point du premier audit automatisé permettant une mesure fiable et réelle de la compliance au lavage des mains.

RESULTATS A DATE :

Quatre produits/systèmes sont commercialisés :

- MediHandTrace (MHT) de traçabilité de l'hygiène des mains et des flux par RFID HF et communication par WIFI ou Ethernet.
- Patient Smart Reader (PSR) de traçabilité des actes et des soins par lecture code/barre et communication WIFI.
- MEDITRACE logiciel de pilotage de MHT et PSR et de restitution de données
- SHA VIEW de comptabilisation de consommations de SHA (Solution Hydro-Alcoolique)
- Plus un package formation et offre de traitement de big data.

FAITS MARQUANTS :

Création de la start-up MediHandTrace SAS (2015). Son but, devenir l'un des leaders européens de la traçabilité de l'hygiène des mains et des actes de soin.

Intégration du système dans l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection à Marseille.

Plusieurs prix reçus dont le trophée Espoir Patient, le Prix Spécial du Jury du Sans Contact Santé et le prix de la meilleure communication du congrès EPICLIN / 22èmes journées des statisticiens des Centres de Lutte Contre le Cancer.

Ce projet a permis le développement et la déclinaison de nouvelles solutions de monitoring des soins (dont le Patient Smart Reader) et le dépôt d'un deuxième projet APRF : KT-Trace. KT-Trace, financé par la région PACA, vise à assurer une meilleure gestion des cathéters par un suivi automatisé du couple patient/cathéter en vue de diminuer les bactériémies en milieu hospitalier.



AAP : APRF - (APPEL A PROJET RECHERCHE FINALISEE DE LA REGION PACA)

Date de début / de fin : février 2012/juillet 2014

Budget global : 1,2 M€

Aides publiques : 0,4 M€

Valorisation :

- 4 emplois créés, 3 stagiaires
- 2 brevets délivrés, 1 copyright, 1 marque
- 10 publications scientifiques
- 1 concession de licence
- Communication : TF1, M6, TV5, APTN Euronews, Presse, Média Web
- CA 2016 : 230k€

Contact :

Bernard Delord,

Président fondateur de MediHandTrace SAS, Gérant Ephygie-Hand, Directeur du consortium Médi-Handtrace

bernard.delord@medihandtrace.com

Francine Lancelleur-Brenning,

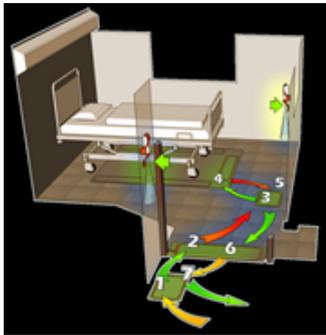
General Manager MediHandTrace

francine.lanceleur@medihandtrace.com

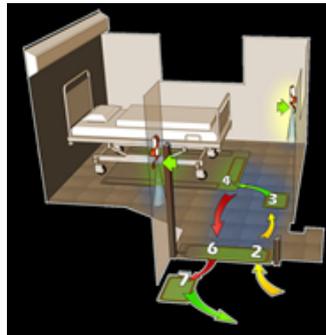
CONSORTIUM INITIAL ET COMPETENCES CLES :

- **Médinorme** (porteur de projet) : spécialisée en fabrication de dispositifs médicaux avec traçabilité informatique
- Ephygie-Hand : coordination du projet (technique, médical), Packaging commercial, PI, Communication, pilotage de toutes les actions
- MICRO BE : études RFID/TIC
- Marseille Hôpital Nord (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales) : Etude expérimentale
- HygienicSystems : Distribution de solutions hydro-alcooliques

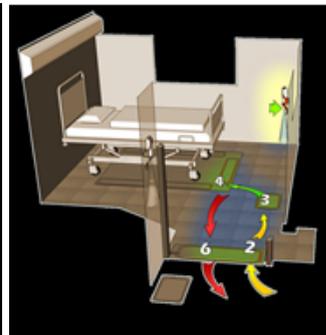
Site internet : www.medihandtrace.com



Parcours idéal
Aucune contamination du patient, des aidants, des objets



Parcours bon
Aucune contamination du patient, des aidants



Parcours acceptable
Aucune contamination du patient

ROMEO 2 TERMINÉ

Robot humanoïde d'1m40 pour l'assistance à la personne

RESUME :

Le projet vise à concevoir et développer un robot humanoïde dédié à l'assistance aux personnes âgées. En se basant sur des fonctions de perception avancées, le robot peut interagir avec la personne et son environnement pour lui être le plus utile en mettant en œuvre ses capacités de raisonnement et de dialogue. Grâce à une cohabitation sur la durée, le robot apprend les habitudes de la personne âgée. Cela lui permet de prévenir ses besoins et de veiller sur sa sécurité en détectant des comportements anormaux.

OBJECTIF :

L'objectif du projet est de doter le robot humanoïde de fonctions de perception, d'action, de raisonnement et d'apprentissage qui lui permettront d'offrir confort et sécurité à une personne en situation de perte d'autonomie. Le projet se conclura par une évaluation avec des personnes âgées.

CARACTERE INNOVANT :

Outre des développements scientifiques et technologiques concernant la locomotion du robot, des fonctions de manipulation mobile et de planification mais aussi d'interaction exploitant les émotions et le dialogue, le projet met l'accent sur le bénéfice d'une cohabitation longue entre l'homme et le robot qui permet à ce dernier d'apprendre les habitudes du premier. La connaissance des habitudes permet notamment de simplifier l'interaction (le robot peut prévenir les besoins avant qu'ils ne soient exprimés) et d'améliorer la sécurité (détection de comportement anormal). Un effort original sur la sécurité est également fait par une utilisation généralisée de la commande en effort et par l'introduction de méthodes permettant d'améliorer la sûreté de fonctionnement.

RESULTATS A DATE :

Le robot Romeo est opérationnel depuis septembre 2014. L'INRIA a intégré dessus sa commande référencée vision. Un système de locomotion à roues a été développé et intégré sur le nouveau robot Pepper d'Aldebaran. La spécification des besoins de perception du robot a été réalisée et a fait l'objet d'une publication commune par les partenaires. Le LIRMM a proposé un observateur haptique. Des démonstrations de commande dynamique et de planification de tâches d'interaction ont été présentées. Une première version des scénarios d'usage a été établie avec les utilisateurs finaux.

FAITS MARQUANTS :

Vente de 4 prototypes Romeo à des laboratoires français et autrichiens. Les 4 laboratoires qui ont fait l'acquisition de Romeo (et dont 2 sont partenaires du projet Romeo2) vont aider Aldebaran à progresser sur leur domaine d'expertise qui sont la marche et la saisie d'objets. En ayant un robot Romeo, ils seront confrontés aux problèmes spécifiques posés par ce robot (technologie actionneur non conventionnelle). Aldebaran a commencé à mettre en place des méthodes d'analyse et de conception en vue d'améliorer la sûreté de fonctionnement de ses robots.

Présentation de Romeo lors du salon Innorobo 2014 qui a entraîné une couverture médiatique exceptionnelle (presse, télé, radio) et a permis de mettre en avant le savoir-faire français dans le domaine de la robotique humanoïde, domaine réservé, de façon réductrice, aux Japonais dans l'imaginaire collectif.



AAP : PSPC

Date de début / de fin :
novembre 2012 /
décembre 2016

Budget global :
22,4 M€

Aides publiques :
11,2 M€

Le projet co-labélisé par
les pôles Cap Digital et
Cancer-Bio-Santé

Valorisation :

- 12 emplois maintenus et 3 emplois créés
- 3 brevets délivrés et 5 déposés
- 30 apparitions télé et radio et presse grand public
- 29 articles scientifiques publiés, 32 soumis et 6 en cours de rédaction

Contact :

Rodolphe Gelin, Directeur de recherche

Rgelin
@aldebaran-robotics.com



Romeo. ©Aldebaran 2015

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Aldebaran Robotics** (porteur de projet): responsable des lots de travail sur la plateforme physique et sur la perception
- SpirOps : Responsable du lot de travail sur l'interaction cognitive, expert en intelligence artificielle
- Voxler: Spécialiste de l'interaction sonore
- All4tec : Expertise en sûreté de fonctionnement
- Strate College Designers : Etude de design et d'usage
- Approche : Centres de rééducation représentant les utilisateurs. En charge de l'expression du besoin et de l'évaluation.
- CNRS – LIMSI : interaction émotionnelle entre l'homme et le robot
- Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines LISV : conception mécanique du bras
- CNRS – LPPA : commande dynamique bio-inspirée
- Université Paris 6 – Pierre et Marie Curie – ISI : interaction homme machine et apprentissage
- Institut Mines Télécom – ParisTech : Perception audio-visuelle
- CEA – LIST : conception mécanique et sûreté de fonctionnement
- INRIA (33, 38, 35) : manipulation mobile et apprentissage
- CNRS – LAAS : commande de la marche et planification
- CNRS – LIRMM : interaction haptique homme robot
- Armines : Navigation sémantique et apprentissage

Smart-Angel

Surveillance médicale individualisée par un système expert évolutif et un dispositif médical connecté.

RESUME :

A partir du constat que les unités hospitalières dotés d'appareils bio-médicaux étaient génératrices de fausses alertes et qu'il n'était pas possible de croiser les informations disponibles, la société Evolucare propose la création d'un serveur biomédical permettant de stocker les données issues d'instruments connectés et d'une centrale de vigilance, créant un écosystème intelligent.

Le projet « Smart Angel » a pour objectif de développer un écosystème numérique performant (intégrable aux différents systèmes informatiques en place) dédié à la surveillance et l'accompagnement des patients tout au long de leur parcours de soins mais aussi lors de leur retour à domicile.

Il s'inscrit tout d'abord dans un contexte de transformation profonde des établissements de santé par les technologies de l'information et de la communication. Aussi, il répond à la problématique de décloisonnement des établissements et leur ouverture vers la ville. Enfin, il est surtout en phase avec la nouvelle approche de la médecine 4P : Prédictive, Préventive, Personnalisée et Participative.

OBJECTIF :

L'objectif du projet est de développer un outil numérique intelligent permettant la surveillance et l'accompagnement des patients au sein de structures hospitalières, notamment en suivi post-chirurgical, puis lors de leur retour à domicile.

CARACTERE INNOVANT :

Mise au point d'outils de santé connectée, permettant un suivi personnalisé et sécurisé des patients, de leur entrée en séjour hospitalier, à leur retour à domicile.

RESULTATS A DATE :

Le développement de la première version de Smart Angel pour la surveillance post-chirurgie ambulatoire est terminé et a été validée lors d'une première étude clinique visant à vérifier son efficacité technique. Elle a été réalisée sur une cohorte de 30 patients à domicile et a présenté un taux de satisfaction de l'ordre de 75%. La seconde étude clinique d'efficacité médicale démarrera au dernier trimestre 2019 dans une vingtaine de CHU/CH co-investigateurs.

Concernant la surveillance du patient lors de son retour en chambre, la première version du DMCP (Dispositif Médical Connecté Pilotable) va être évaluée durant une étude métrologique au sein de 4 CHU co-investigateurs.



AAP : PSPC

Date de début / de fin :
Janvier 2017/Décembre 2019

Budget global :
11,3 M€

Aides publiques :
5,9 M€

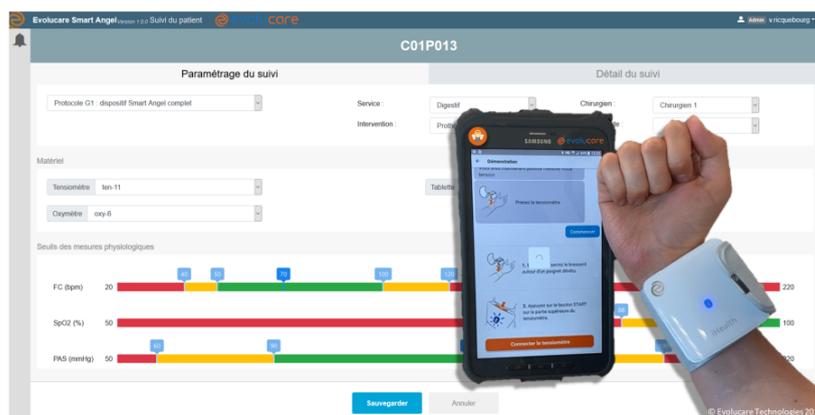
Valorisation :

- 30 emplois créés
- 1 brevet en cours de dépôt
- 1 publication publiée, 2 en cours de rédaction
- **Projet en cours**

Contact :

Alexandre Le Guilcher, Directeur
Innovation et R&D Evolucare

a.leguilcher@evolucare.com



FAITS MARQUANTS :

Suite à la présentation de Smart Angel ambulatoire à des établissements de santé et lors de salons, un fort intérêt pour Smart Angel est apparu à travers l'Europe et sur le continent américain. Des projets de collaboration et de commercialisation sont déjà envisagés.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Evolucare** (porteur de projet): Expert en édition et intégration de système d'information pour les établissements de santé.
- INES : Spécialisé en système électronique et logiciels enfouis, systèmes complexes embarqués basse consommation, télécommunication multisupport.
- CHU de Nîmes : Qualification de la solution et promotion des essais cliniques.
- Université de Créteil 5 (UPEC) : Analyse du besoin, mise au point des algorithmes d'apprentissage des agents de surveillance, étude sur les usages patients et médecins.
- Université Picardie Jules Verne : Analyse du besoin, mise au point des algorithmes d'apprentissage des agents de surveillance, étude sur les usages patients et médecins.
- Assistance Publique – Hôpitaux de Paris : Qualification de la solution et promotion des essais cliniques.



Projets Médicaments

BoneDisease.....	53
CaReNa.....	54
ChikVax	56
CorteXcell.....	57
CureAutism	58
EcoBioclean.....	60
Effi-Clin.....	61
GHScreen2	62
GluSense.....	63
Hunt to Treat	64
Innov' GABAB.....	65
LOCALDO	66
LysoProd	67
MAD5	68
MI-mAbs(ex-CIMTECH)	69
PIONeeR.....	71
NanoGluAct	73
NANOVECTOR	74
NK-001	75
NKp46+-ILCs.....	76
NP03	77
PharmaSea.....	78
Savane.....	80
VAXILEISH	81
VECToBRAIN	82
VEC2BRAIN	84



BoneDisease

TERMINÉ

Dock5, une nouvelle cible prometteuse contre les maladies osseuses ostéolytiques

RESUME :

Les ostéoclastes sont les cellules capables de dégrader la matrice osseuse, important pour maintenir la bonne santé des os. Mais leur activité est exacerbée dans plusieurs circonstances comme après la ménopause, dans le cas des métastases osseuses ou de maladies inflammatoires. La protéine Dock5 a été identifiée comme importante pour l'activité des ostéoclastes. Durant ce projet a été développé un inhibiteur de Dock5 qui permet de protéger des souris qui sont traitées avec celui-ci contre la perte osseuse pathologique. Les résultats ainsi obtenus ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement de l'ostéoporose.

OBJECTIF :

Mécanisme du contrôle de la résorption osseuse par la protéine Dock5 et validation de Dock5 comme une nouvelle cible dans le contexte des maladies ostéolytiques.

CARACTERE INNOVANT :

Identification d'une nouvelle cible pour le traitement des maladies associées à de la lyse osseuse.

RESULTATS A DATE :

Validation de Dock5 comme une cible pertinente pour la prévention et le traitement de la perte osseuse chez un modèle souris. Identification d'un nouveau régulateur de la résorption osseuse parmi les partenaires de Dock5 dans les ostéoclastes. Identification du rôle de Dock5 pendant le développement embryonnaire et caractérisation d'un mécanisme différentiel de dégradation du cartilage minéralisé et de l'os. Mise à jour de nouveaux processus régulateurs de l'adhérence de l'ostéoclaste.

FAITS MARQUANTS :

Ce partenariat a donné lieu à un nouveau projet qui a reçu 20 k€ de la Société Française de Rhumatologie.

La suite de ces travaux a fait l'objet d'un programme de maturation financé par la SATT AxLR (2015-2016) pour développer des inhibiteurs de Dock5.

Obtention d'une labélisation de l'équipe Blangy par la FRM (la Fondation pour la Recherche Médicale) pour 3 ans à compter d'octobre 2016.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **CRBM** (Centre de Recherche en Biochimie Macromoléculaire, UMR 5237; CNRS) : biologie de l'os Biologie cellulaire
- **LEBS** (Laboratoire d'Enzymologie et de Biochimie Structurales; UPR 3082) : biochimie des protéines



AAP : ANR

Date de début / de fin :
janvier 2012 / juin 2015

Budget global :
1,9 M€

Aides publiques :
0,4 M€

Valorisation :

- 1 emploi maintenu (Ingénieur)
- 1 emploi créé (post doc)
- 1 brevet délivré
- 10 publications publiées et 1 en révision
- >10 communications à l'international

Contact :

Anne Blangy, PhD

anne.blangy@crbm.cnrs.fr

Modifier l'expression de l'ARN pour innover en thérapeutique

RESUME :

À l'heure actuelle, les différents traitements visant à réduire la charge virale chez les patients infectés par le VIH font intervenir des molécules destinées à inhiber : soit l'entrée du virus dans la cellule, soit l'activité de la transcriptase inverse virale, soit la protéase impliquée dans la maturation des protéines du virus, soit l'intégrase pour bloquer l'intégration du génome viral dans le génome des cellules infectées, soit l'entrée des virus dans la cellule. Le plus souvent ces traitements sont donnés sous la forme d'une trithérapie anti-rétrovirale (ART) afin de réduire la charge virale. Cette ART, bien qu'efficace, nécessite une administration quotidienne qui favorise l'émergence des résistances et un rebond viral dès l'arrêt du traitement. Ces traitements à vie des patients permettent aujourd'hui de vivre avec le VIH et d'envisager cette maladie comme chronique et non plus comme une maladie mortelle, mais induisent des effets secondaires à court et long terme : troubles métaboliques, lipodystrophies.

Fort de sa connaissance approfondie des processus de transformation de l'ARN viral à l'intérieur des cellules humaines hôtes et de la capacité des composés chimiques, conçus par le consortium, à interférer avec la biogénèse des ARN viraux, les partenaires ont mis au point une molécule, ABX464 qui interfère dans les activités de la protéine virale Rev, acteur essentiel de la biogénèse de l'ARN viral.

OBJECTIF :

Rendre les thérapies anti-VIH moins contraignantes en développant des solutions thérapeutiques et diagnostiques associées fondées sur le ciblage de l'ARN viral.

CARACTERE INNOVANT :

Développement d'ABX464 : un nouveau mécanisme d'action – l'inhibition de la sortie de l'ARN viral du noyau des cellules infectées – associé à des propriétés antivirales uniques.

RESULTATS A DATE :

Contrairement à tous les traitements actuels, ABX464 induit une baisse de la charge virale se prolongeant pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement chez la souris humanisées et infectées par le virus. De plus, dans le test de résistance *in vitro*, aucun VIH mutant n'apparaît suite au traitement.

Une étude clinique de phase IIa a été lancée début 2015 sur 80 patients infectés par le VIH pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'ABX464 en monothérapie, à doses croissantes et contre placebo, dans le traitement de patients naïfs infectés par le VIH. Cette étude a démontré une diminution de la charge virale.

Une seconde étude clinique, ABX464-004, a quant à elle démontré l'impact d'ABX464 sur les réservoirs du VIH dans le sang confirmant le potentiel de la molécule à devenir un élément clé de guérison fonctionnelle du VIH.

Une autre étude clinique de Phase IIa, ABX464-005, a déjà été lancée dans le but d'étudier les effets d'ABX464 sur les réservoirs du VIH dans le sang et les tissus de l'intestin.

Les premiers résultats des études ABX464-004 et 005 devraient permettre de concevoir l'étude de Phase IIb, qui devrait être soumise pour approbation en 2018.



AAP : ISI

Date de début / de fin :
janvier 2013 / janvier
2018

Budget global :
18,2 M€

Aides publiques :
7,3 M€

Valorisation :

- 7 brevets
- 6 publications et communications
- 2 emplois

Contact :

Didier Scherrer, PhD,
Vice-Président R&D petites
molécules

Didier.scherrer@abivax.com

FAITS MARQUANTS :

Le projet CaReNa est issu de deux précédents projets financés par BPI France en 2008 et 2009, respectivement Splicos VIH et Splicos ONCO.

Création de la société ABIVAX en 2013 issue de la fusion de Splicos, Wittycell et Zophis par Truffle Capital.

Fin 2016, ABIVAX a regroupé ses activités de recherche dans de nouveaux laboratoires, au sein du Centre d'études des Maladies Infectieuses et Pharmacologie Anti-Infectieuses (CEMIPAI) du CNRS Languedoc Roussillon.

Le Pr. Jamal Tazi, inventeur d'ABX464, a reçu la Médaille de l'Innovation 2017 du CNRS.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Abivax**, (porteur de projet), Paris et Montpellier : spécialisée dans la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments antiviraux contre les maladies infectieuses sévères.
- Theradiag SA, Marne-la-Valley : spécialisée dans le diagnostic *in vitro* et le théranostic.
- Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM) : études *in vitro* sur des cellules humaines et *in vivo* sur des modèles animaux de référence.

ChikVax

Développement d'une nouvelle génération de vaccin : prototype vaccin contre le virus du Chikungunya.

RESUME :

Avec le réchauffement du climat, la déforestation et l'augmentation des échanges internationaux, les menaces et la dissémination de virus émergents, ré-émergents ou mutants s'intensifient chaque jour. La seule réponse adaptée et abordable pour tous est la vaccination. A ce jour, l'industrie s'est révélée impuissante à développer des vaccins contre les différents virus qui nous ont récemment menacés : il n'existe pas de vaccins contre les virus VIH, Coronavirus (SARS et MERS), Ebola, Dengue, Chikungunya, West Nile, Zika...

Les sociétés Ciloa et Calixar possèdent les compétences pour produire rapidement des protéines membranaires natives hors d'un contexte cellulaire ou viral et pour réduire voire supprimer les adjuvants dans les vaccins.

Ces vaccins seront économiquement abordables et déployables dans des délais rapides afin de répondre aux pandémies. La première preuve de concept de cette plateforme de développement, concerne la mise au point d'un candidat vaccin contre le virus du Chikungunya. Ce choix se justifie par un risque réel de pandémie dans le sud de la France, dont un exemple explosif est en cours dans les Antilles et l'Amérique du Sud.

OBJECTIF :

L'objectif est de mettre en place une technologie totalement innovante permettant le développement rapide de candidats-vaccins préventifs contre des menaces virales, déployables rapidement en cas de pandémies et ne nécessitant que peu ou pas d'adjuvants.

CARACTERE INNOVANT :

Création d'une nouvelle génération de vaccins sans virus vivants, sans adjuvants artificiels et déployables en temps réel en cas de pandémie. Ce projet permettra de lever l'inhibition contre les vaccins et d'éviter les déstructurations sociales dues aux virus émergent

RESULTATS A DATE :

Plusieurs préparations potentiellement vaccinales ont été préparées et administrées à des souris. Toutes se sont avérées être de bons immunogènes. La neutralisation de virus chikungunya a révélées que 5 préparations sur 7 induisaient des anticorps neutralisants; les niveaux de ces neutralisations sont du même ordre que ceux obtenus avec des vaccins à base de virus vivants atténués et nettement supérieurs à ceux de vaccins à base d'ADN ou de protéines injectées avec des adjuvants.

FAITS MARQUANTS :

Nos candidats vaccins déclenchent des réponses protectrices très encourageantes pour la suite du programme.

Ce projet a permis à Ciloa de réaliser une levée de fonds de 450 k€.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Ciloa SAS** (Porteur de projet) : Expertise en production de protéines transmembranaires natives sur exosomes. Immunisation.
- Calixar SAS : Expertise en expression et purification de protéines membranaires natives pures.
- Institut Pasteur - U1117 Inserm : Expertise sur le virus Chikungunya et les modèles murins de plus de 10 ans.

ciloa

AAP : FUI

Date de début / de fin :
Janvier 2016/Décembre
2018

Budget global :
2,2 M€

Aides publiques :
1,1 M€

Valorisation :

- 8 emplois créés

Contact :

Robert Mamoun, CEO Ciloa

rmamoun@ciloa.fr



CorteXcell

TERMINÉ

Etude de la mémoire associative et de ses troubles dans le syndrome de l'X Fragile

RESUME :

L'apprentissage repose sur des changements de connexions neuronales dans et entre des structures cérébrales. Une structure relativement encore peu explorée dans ce contexte est le cortex sensoriel primaire. Il contient des réseaux de neurones traitant les informations telles que la vue, l'odorat, le toucher et les sons. Nous savons que des réseaux sont transformés à la suite d'un apprentissage associatif mais nous n'en connaissons pas les détails. Quels sont-ils exactement? Ce projet permet de les identifier, de décrire leurs mécanismes de plasticité et de mettre à l'épreuve le rôle du cortex sensoriel dans la mémoire associative. Un but important est de mieux comprendre les mécanismes corticaux défaillants qui sont en lien avec les déficits cognitifs du syndrome de l'X Fragile, une forme majeure de retard mental caractérisée par des troubles de l'apprentissage.

OBJECTIF :

Identification des réseaux corticaux sensoriels utiles à la mémoire associative.

CARACTERE INNOVANT :

Utilisation d'un mutant murin conditionnel du syndrome de l'X Fragile comme outil pour étudier la relation entre défauts de réseaux corticaux et défauts d'apprentissage. Multiplication des approches électrophysiologiques pour identifier les réseaux corticaux impliqués dans l'apprentissage associatif.

RESULTATS A DATE :

- Mise au point d'un protocole de conditionnement pour créer une mémoire associative à long terme chez la souris en stimulant ses vibrisses (ou moustaches, des organes tactiles) tout en lui proposant une récompense.
- Mise au point de méthodes électrophysiologiques pour examiner les réseaux neuronaux dans la région du cortex sensoriel primaire qui correspond aux vibrisses.
- Cartographie exhaustive des connexions intra-corticales effectuée *in vivo* et *ex vivo* chez des animaux contrôles et mutants présentant divers degrés de performances. Nos résultats sur les animaux contrôles révèlent une forme de plasticité inattendue des réseaux corticaux qui est altérée chez les animaux mutants.

FAITS MARQUANTS :

Une personne postdoc, Dr Sandrine Hugues-Ascery, qui était impliquée dans le projet est enrôlée depuis dans la startup E-phy-Science proposant pour services ses compétences acquises dans l'investigation du comportement des souris et dans les méthodes électrophysiologiques qui permettent d'étudier l'activité des réseaux neuronaux.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

2 équipes de l'INSERM UMR 901 (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée)



AAP : ANR 2011

Date de début / de fin :
janvier 2011 / décembre
2016

Budget global :
1,4 M€

Aides publiques :
0,5 M€

Valorisation :

- 1 publication dans la revue Plos One, 1 soumise et 1 en préparation.
- 3 communications à l'international

Contact :

Ingrid Bureau, PhD

Ingrid.bureau@inserm.fr



CureAutism **TERMINÉ**

Traitement de l'autisme avec un diurétique : la Bumétanide

RESUME :

Un essai clinique randomisé en double aveugle a été précédemment réalisé avec 54 enfants autistes (3-11 ans) traités quotidiennement avec le diurétique Bumétanide (1mg/j) pendant 3 mois. Ce diurétique a amélioré très significativement les symptômes. Les effets secondaires étaient limités à une hypokaliémie chez quelques enfants, facilement compensée. Depuis, plus de 100 patients sont sous traitement, certains depuis plus de 3 ans, et les parents veulent poursuivre le traitement soulignant que leur enfant est plus «présent». Un second essai clinique multicentrique a été mené plus récemment avec des résultats prometteurs. Par conséquent, la Bumétanide constitue une nouvelle approche thérapeutique des troubles du spectre autistique (TSA).

OBJECTIFS :

Développer une nouvelle forme galénique de Bumétanide (sirop) et effectuer un essai clinique de phase IIB au niveau européen.

Réaliser des tests de communication visuelle pour caractériser les effets du traitement sur la perception des visages, des émotions et des interactions sociales.

Tester les actions du diurétique dans des modèles expérimentaux de troubles du spectre autistique mais aussi de pathologies avec autisme associé (syndrome de l'X-fragile, syndrome de Rett) afin de mesurer les actions du GABA et les effets de la Bumétanide pour notamment déterminer son mécanisme d'action.

CARACTÈRE INNOVANT :

Le prétraitement maternel pendant l'accouchement atténue la sévérité de l'autisme chez deux modèles de rongeurs TSA, ce qui est la première démonstration pour un désordre neurologique psychiatrique qui illustre l'importance de l'accouchement en relation avec un marqueur spécifique. Ceci soulève de nombreux enjeux qui doivent être explorés.

La Bumétanide améliore la reconnaissance émotionnelle et active des régions du cerveau impliquées dans la perception émotionnelle et sociale, ce qui ajoute un argumentaire majeur pour confirmer le concept que nous sommes en train de développer.

RESULTATS A DATE :

Deux modèles animaux de trouble du spectre autistique (TSA) montrent que les neurones de l'hippocampe possèdent une forte concentration d'ions chlorure (Cl⁻), une action excitatrice du GABA et des activités électriques aberrantes qui sont atténuées par la Bumétanide.

Les mesures de suivi oculaire et d'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) montrent chez les adolescents atteints de la maladie d'Asperger une amélioration de la communication visuelle et une activation des régions corticales par la peur après traitement à la Bumétanide.

En parallèle, un essai clinique de phase IIB multicentrique réalisé en double aveugle sur enfants/adolescents atteints de TSA a été conduit pour confirmer l'efficacité et l'innocuité de la Bumétanide, et pour déterminer la dose optimale de médicament à utiliser pour une future phase III. Cette étude a montré des résultats encourageants en faveur de la Bumétanide sur plusieurs échelles d'autisme. Ces résultats, publiés dans *Translational Psychiatry* (2017 Mar 14), permettent d'envisager une prise en charge globale du trouble et particulièrement de ses symptômes clés, le déficit social et les comportements stéréotypés.



AAP : ANR

Date de début / de fin :
janvier 2013 / décembre
2016

Budget global :
2,9 M€

Aides publiques :
1 M€

Valorisation :

- 3 emplois maintenus
- 3 emplois créés en CDI et 7 emplois en CDD
- 3 brevets délivrés avant le projet
- 6 publications
- 35 communications à l'international et 18 en France
- 1 concession de licence prise par Servier (Europe)

Contact :

Yehezkel Ben-Ari, PhD, président,
directeur général et co-fondateur

ben-ari@neurochlore.fr

FAITS MARQUANTS :

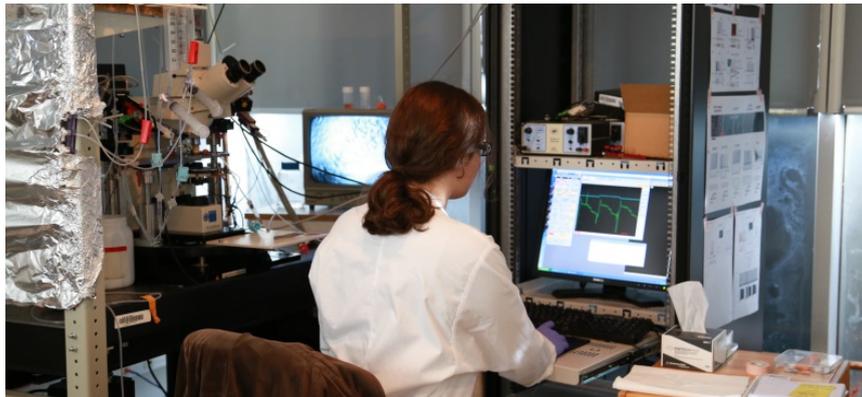
Ce projet a pu être financé par des investisseurs américains rattachés à la Simons Foundation (Research for Autism) ainsi que par BPI-France pour la partie recherche clinique. Il est soutenu depuis septembre 2014 par la Fondation Bettencourt Schueller pour la partie recherche fondamentale.

Ce partenariat a donné lieu à de nouvelles collaborations dans le cadre d'autres projets à financer (cliniciens).

Les résultats de l'essai clinique de phase IIB ont permis à Neurochlore de signer un accord de licence exclusive avec Servier pour le développement et la commercialisation de la Bumétanide dans l'autisme et le syndrome de l'X-fragile chez l'enfant et l'adolescent en Europe.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **NEUROCHLORE** (porteur de projet) : conduite d'essai clinique avec la Bumétanide et recherche fondamentale
- CRA (Centre Ressources Autisme de Bretagne, EA3150) : conduite d'essai clinique avec la Bumétanide
- INMED UMR 901 (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée, INSERM) : recherche fondamentale



©Diana Ferrari 2015

EcoBioclean TERMINÉ

Optimisation du processus de nébulisation pour la décontamination des surfaces par voies aériennes.

RESUME :

Le projet vise à optimiser la désinfection des salles propres. Pour ce faire, un prototype est équipé d'un système de nébulisation par ultrasons qui correspond à une vibration de 1,7MHz d'une céramique aux propriétés piézoélectriques. Contrairement à la technologie classique de génération de biocide par évaporation sur une plaque chauffante à 140°C, notre système génère des microgouttelettes d'H₂O₂ qui s'évaporent très rapidement, ce qui assure une très bonne homogénéité du biocide et une biodécontamination directement en sortie de CTA (centrale de traitement d'air).

OBJECTIFS :

Rendre compatible le processus de nébulisation avec l'utilisation de biocide, quel qu'il soit, pour la décontamination de surface en environnement contrôlé. Optimiser l'efficacité énergétique du système de nébulisation

CARACTÈRE INNOVANT :

Ce programme a pour but de développer une solution globale de DSV (désinfection des surfaces par voie aérienne) garantie tant en terme de résultats que de reproductibilité dans le temps.

RESULTATS A DATE :

- Efficacité de bio décontamination éprouvée : validation par le Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie (LBP) de l'Université d'Alsace
- Contrôle de l'épaisseur des micro-condensats : en µg/mm²
- Temps de cycle = - 90%
- Consommations énergétiques = - 60%
- Consommation de biocide = - 50%

FAITS MARQUANTS :

Le procédé sera testé à l'échelle 1 au sein du bâtiment EASE sur le campus d'Illkirch. Financé dans le cadre du Programme des Investissement d'Avenir, EASE est un bâtiment usine-école pour la formation aux métiers de production en salles blanches.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Areco** (porteur du projet) : spécialiste dans la conception et l'installation de système d'humidification et de bio-décontamination, 35 installations de bio-décontamination déjà installées et expérience dans le pilotage de projet collaboratif (FUI VegetalEtal).
- Iose Energy: spécialiste dans la réalisation de solutions d'optimisation et de récupération d'énergie dans les process industriels.
- Osmose: spécialiste dans l'installation de système de traitement de l'air et dans la gestion centralisée de process et de bâtiments.
- UMR 7213 Unistra (LBP) : spécialiste en microbiologie, et notamment dans l'assurance qualité microbiologique des produits de santé.
- Icube Unistra : spécialiste dans la modélisation numérique d'écoulements complexes, transitoires et turbulents.



AAP : FUI

Date de début / date de fin : février 2013/ décembre 2017

Budget global : 1,9 M€

Aides publiques : 1,1 M€

Projet co-labellisé par le pôle Alsace BIOVALLEY

Valorisation :

- 3 emplois créés et 18 emplois maintenus
- 14 brevets exploités et 2 brevets et copropriété
- 3 publications en cours et ou publiées
- 1 communication à l'international

Contact :

Guerrin Fabien, Responsable des activités industrielles

f.guerrin@areco.fr

Système de biodécontamination





Effi-Clin

Nouvelle génération d'inhibiteurs de checkpoint en immunothérapie du cancer.

RESUME :

La protéine SIRP-alpha (Signal Regulatory Protein alpha) a été identifiée par OSE Immunotherapeutics comme un point de contrôle majeur des cellules myéloïdes. La société a mis au point un anticorps antagoniste sélectif de SIRP-alpha, transformant le microenvironnement tumoral par blocage des cellules suppressives et activation des cellules effectrices anti-tumorales.

Au sein de ce projet, la société HISTALIM développera dans le projet un outil appelé HISTOPROFILE, une aide à la prise de décision dans une perspective de médecine personnalisée. Cet outil utilisera des techniques d'immunohistochimie en multiplexe (plusieurs cibles mesurées dans le même temps sur le même tissu) couplées à des analyses d'images. L'objectif est la caractérisation du profil immunitaire et des biomarqueurs retrouvés chez un patient. Ceci permettra de définir le traitement le plus approprié à partir d'algorithmes intégrant les multiples informations obtenues à partir d'une biopsie clinique.

OBJECTIF :

L'objectif d'EFFI-CLIN est d'étudier en parallèle l'anticorps OSE-172 dans plusieurs indications, et de mettre au point l'outil de prise de décision HISTOPROFIL dans le cadre d'une thérapie ciblée.

CARACTERE INNOVANT :

Proposer une nouvelle immunothérapie du cancer, adaptée au profil immunologique de chaque tumeur selon le concept de la médecine personnalisée, en ciblant une nouvelle génération de checkpoints immunitaires.

RESULTATS A DATE :

Histalim a établi un processus standardisé pour le design et la validation de panels d'IHC multiplexe, permettant l'analyse de biomarqueurs multiples sur une même section de tissu. Utilisée pour l'analyse du micro-environnement tumoral, cette technologie permet l'étude de la composition et de la localisation de l'infiltrat immunitaire. Plusieurs panels standardisés sont déjà proposés, et plusieurs autres sont en cours de développement. La mise au point de panels à façon est également proposée.

FAITS MARQUANTS :

Le nombre maximum de marqueurs en simultanée a récemment été augmenté de 6 à 8. Un premier panel multiplexe, développé à façon et validé, va être utilisé pour le suivi de six biomarqueurs sur une même section de tissu dans un essai clinique.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **OSE Immunotherapeutics** (porteur de projet): Société de biotechnologie spécialisée dans l'activation et la régulation immunitaire en immuno-oncologie, dans les maladies auto-immunes et en transplantation.
- HISTALIM : Expert en histologie, cytologie et biologie cellulaire. Mise au point d'un outil d'aide à la décision.
- Centre Européen des Sciences de Transplantation et Immunothérapie (CESTI) : Expertise en immunothérapie, et plateformes de recherches expérimentales et translationnelles en vue des essais cliniques.

HISTALIM Cerba Research

AAP : PSPC

Date de début / de fin :
Mars 2017/Février 2022

Budget global :
28,0 M€

Aides publiques :
13,6 M€

Projet co-labellisé par le
pôle Antlanpole
Biothérapie

Valorisation :

- 8 emplois créés
- 2 communications à l'international
- **Projet en cours**

Contact :

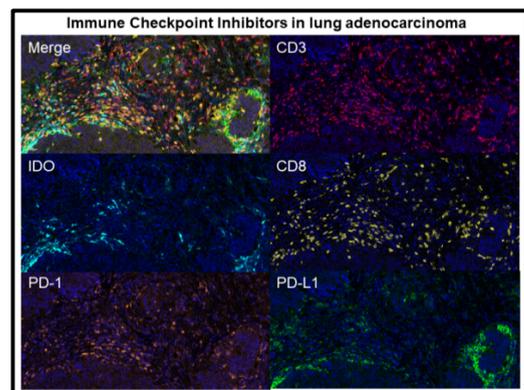
Jean-Philippe Coton, Directeur
Général Histalim

Jpcoton@histalim.com

Renaud Burrer, R&D Manager

rburrer@histalim.com

61



GHScreen2

Biosenseurs originaux pour le criblage des ligands des Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG) avec une 1ère application au récepteur de la ghréline.

RESUME :

GHScreen est un programme multidisciplinaire visant à mettre en place des biosenseurs originaux pour des tests de criblage acellulaires qui reposent sur l'immobilisation, sur des supports solides, de récepteurs purifiés sous forme de monomères et hétérodimères. Ces biosenseurs présentent la plupart des caractéristiques permettant un test à haut débit, à savoir la possibilité de cribler un nombre important de composés, la préservation des propriétés pharmacologiques des récepteurs après immobilisation, de faibles coûts de mise en œuvre, la possibilité de miniaturiser et automatiser le test, l'absence d'utilisation de composés radiomarqués ou encore la sensibilité et la robustesse.

La preuve de concept sera faite avec le récepteur GHSR de la ghréline. Indépendamment du fait que ce récepteur est un modèle de RCPG permettant l'extension ultérieure à d'autres récepteurs de la même famille, il s'agit également d'une cible thérapeutique majeure avec des applications potentielles dans le traitement de l'obésité, du diabète et de l'addiction aux drogues d'abus ou à l'alcool.

OBJECTIF :

L'objectif du projet est d'une part, de permettre la mise en œuvre de biosenseurs originaux pour le criblage de composés ciblant les RCPG et, d'autre part, l'identification de ligands originaux du récepteur GHSR pour une utilisation thérapeutique ultérieure.

CARACTERE INNOVANT :

Mise au point de nouveaux biosenseurs permettant le criblage haut débit de candidats ligands. Application aux récepteurs de la ghréline pour le développement de traitements potentiels de l'obésité, diabète et addictions.

RESULTATS A DATE :

Nous avons assemblé le récepteur GHSR de la ghréline dans des amphipols fonctionnalisés par de la biotine. Le complexe récepteur-amphipol ainsi obtenu a alors été immobilisé, via le polymère fonctionnalisé, sur des billes de streptavidine. En utilisant la ghréline marquée par un fluorophore comme traceur, nous avons d'abord établi que le GHSR immobilisé conserve ses propriétés de reconnaissance du ligand puis nous avons utilisé le récepteur immobilisé pour cribler des ligands synthétiques.

2 lots d'amphipols non ioniques (NAPols) à motif biotine ainsi qu'un nouveau lot de NAPols non fonctionnalisés ont été synthétisés. Ces lots seront rapidement analysés. Il a été synthétisé deux nouvelles unités monomères qui varient du monomère classiquement utilisé par une chaîne alkyle plus courte ou par remplacement de la tête polaire diglucose par un maltose. Les propriétés d'auto-assemblages de ces deux nouveaux monomères sont étudiées. La polymérisation de ces nouveaux monomères est en cours. Ces deux polymères seront fournis au département de pharmacologie cellulaire très prochainement.

FAITS MARQUANTS :

Confirmation de la possibilité d'immobiliser le récepteur de la ghréline sans perdre sa liaison à son ligand naturel et de cribler des ligands synthétiques.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **IBMM – Département acides aminés, peptides et protéines** (porteur de projet): synthèse et screening des ligands
- IBMM - Département pharmacologie cellulaire : Production, immobilisation, caractérisation des récepteurs. Pharmacologie moléculaire. Screening de ligand.
- IBMM - Equipe Chimie Bio-organique et Systèmes Amphiphiles : Synthèse des polymères et caractérisation.



AAP : ANR

Date de début / de fin :
Février 2018/Janvier
2021

Budget global :
1,4 M€

Aides publiques :
0,5 M€

Valorisation :

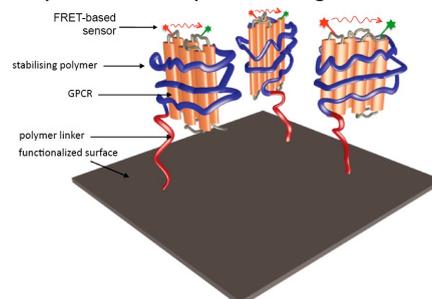
- 2 emplois créés (dont 1 CDD et 1 post-doc)
- **Projet en cours**

Contact :

Jean-Alain Fehrenz, Directeur de recherche

Jean-alain.fehrenz@univ-montp1.fr

62



GluSense

Systèmes cellulaires innovants pour la découverte de nouveaux médicaments pour les récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluRs)

RESUME :

Les mGluRs représentent d'importantes cibles thérapeutiques car impliqués dans différents troubles neurologiques et psychiatriques tels que l'épilepsie d'absence, l'anxiété, la dépression, la migraine, la maladie de Parkinson et la douleur. Plusieurs molécules sont actuellement en essais précliniques, mais aucun médicament se liant aux mGluRs n'est disponible. Le criblage de molécules dirigées contre les mGluRs s'avère techniquement difficile.

Le projet GluSense permet le développement d'essais cellulaires pour le criblage à haut débit de molécules (HTS) pour découvrir de nouveaux ligands des mGluRs, et de commercialiser ces tests sous forme de kits. Ces produits seront basés sur la conception de senseurs mGluRs en utilisant des enzymes suicides pour détecter les changements de conformations des récepteurs en FRET en temps résolu. La preuve de concept a été établie pour le récepteur mGluR2.

En une seule expérience, les différents ligands connus de mGlu2 ont été classés en agonistes, antagonistes, ou régulateurs allostériques positifs (PAM) ou négatifs (NAM), et leur efficacité a été déterminée.

OBJECTIF :

Développer ces essais cellulaires prêts à l'emploi pour les huit mGluRs et faciliter leur utilisation pour permettre à un grand nombre de sociétés pharmaceutiques de démarrer de nouveaux programmes de HTS sur les mGluRs.

CARACTERE INNOVANT :

Utilisation de la technologie du FRET en temps résolu pour développer des senseurs avec un rapport signal sur bruit sans précédent.

RESULTATS A DATE :

Développement des senseurs mGluR avec cette nouvelle technologie, qui facilite les criblages pour trouver des médicaments pour cette cible difficile. Des senseurs sur le même principe ont été développés pour les autres classes de protéines membranaires, les Récepteurs à activité Tyrosine Kinase ou certains des récepteurs couplés à la protéine G de classe A. Le senseur hétérodimère de mGluR2-4 (une nouvelle cible pharmacologique !) a été validé et sa réponse pharmacologie a été étudiée.

Un crible de toute la librairie d'une grande société pharmaceutique aux USA et des criblages de plus petites librairies chez 2 grosses sociétés pharmaceutiques en Europe ont été réalisés.

Ces produits génèrent un chiffre d'affaires de plus de 300 k€.

FAITS MARQUANTS :

Développement de collaborations avec l'industrie pharmaceutique.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **CISBIO Bioassays** (porteur de projet) : propriétaire de la technologie de fluorescence HTRF®
- UMR 5303 - IGF (CNRS, INSERM) : Compréhension du mécanisme d'activation des récepteurs mGlu et GABA-B, conduisant à d'importants concepts dans le domaine des GPCRs.



AAP : ANR 2009

Date de début / de fin :
2010 / 2014

Budget global :
3,2 M€

Aides publiques :
1 M€

Valorisation :

- 1 CDD créé pendant le projet suivi par l'embauche en CDI
- 1 brevet en cours de dépôt
- 2 publications
- 3 posters et 3 conférences à l'international
- 1 licence cédée à la société Américaine Senomyx pour les récepteurs du goût en agro-alimentaire.

Contact :

Eric Trinquet, Vice-Président
recherche et développement

etrinquet@cisbio.com

Hunt to Treat TERMINE

Nouvelle stratégie thérapeutique contre la chorée de Huntington

RESUME :

La maladie de Huntington (HD) est une maladie héréditaire rare, qui se traduit par une dégénérescence neurologique provoquant d'importants troubles moteurs et cognitifs. À l'origine de cette maladie, une protéine déficiente qui forme des agrégats dans le striatum, une zone du cerveau notamment impliquée dans la motricité automatique, volontaire, dans les comportements appétitifs ou aversifs (motivation), et la gestion de la douleur et la cicatrisation. Un peptide (P42) a été découvert comme ayant des propriétés bénéfiques sur la maladie, ce projet a pour but de tester cette molécule dans une phase préclinique.

OBJECTIF :

Développement des outils pour délivrer le peptide P42. Trouver des moyens d'administration les plus appropriés. Tester l'impact de P42 *in vivo* sur des souris modèles de la maladie de Huntington.

CARACTERE INNOVANT :

L'utilisation d'organismes modèles tels que la drosophile a permis d'identifier et de tester les capacités protectrices de P42. Nous avons développé des technologies permettant des administrations répétées de P42 par voie buccale, donc non invasives pour l'animal.

RESULTATS A DATE :

Afin de pouvoir délivrer P42 chez la souris nous avons d'une part construit un peptide de fusion P42-TAT capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et atteindre le cerveau. D'autre part, en collaboration avec Medesis pharma, nous avons fabriqué des microémulsions eau dans huile permettant de délivrer le peptide par voie buccale à des concentrations faibles. Après administration de ce peptide par spray oral dans des souris R6/2, nous avons vérifié les effets bénéfiques de P42 sur différents phénotypes : motricité, poids des animaux mais aussi nombre d'agrégats et volume du cerveau.

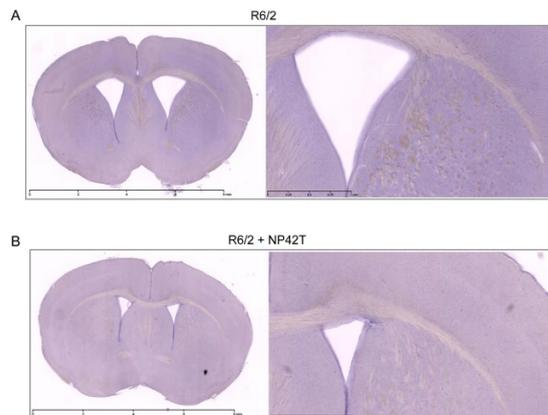
FAITS MARQUANTS :

Avec le soutien de la fondation des maladies rares et Orphandev, la demande de désignation de médicament orphelin auprès de l'European Medicines Agency a été acceptée.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Institut de Génomique Fonctionnelle** (IGF, CNRS UMR 5203, INSERM U661) : Génétique- Biologie moléculaire- Biologie cellulaire
- FIST SA (France Innovation Scientifique et Transfert)

P42 est capable de corriger de nombreux phénotypes moteurs et comportementaux des souris R6/2, modèle de la maladie de Huntington. Comme dans le cas de patients, le volume du cerveau de souris R6/2 est diminué ce qui est associé à un élargissement des ventricules. Les souris traitées par P42 présentent un volume cérébral normal (Arribat et al., 2014, Acta-Neuropathologica-comm), confirmant l'effet protecteur de P42.



AAP : ANR

Date de début / de fin :
novembre 2012 / mai
2015

Budget global :
0,8 M€

Aides publiques :
0,2 M€

Valorisation :

- 3 emplois créés (2 doctorants et 1 CDD)
- 1 brevet délivré et 3 brevets en cours de dépôt
- 2 publications publiées et 2 en cours de rédaction
- 3 communications à l'international

Contact :

Florence Maschat, PhD

Florence.Maschat@univ-montp2.fr



Innov' GABAB TERMINÉ

Etude du récepteur GABAB au sein de ses réceptosomes

RESUME :

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) semblent être associés de façon permanente à leur protéine G ainsi qu'à leurs effecteurs directs, que ce soit des canaux ioniques ou des enzymes produisant des seconds messagers. Ces complexes protéiques, appelés réceptosomes, jouent un rôle essentiel dans la signalisation. Cependant, peu d'outils permettent de les étudier.

Le récepteur GABAB est une cible thérapeutique importante (anxiété, spasticité, épilepsie d'absence, ...). Outre une meilleure connaissance du fonctionnement du récepteur GABAB, les approches développées seront applicables à tout complexe protéique membranaire, qu'il inclut ou non un GPCR. Ces travaux permettront de mettre en place des systèmes de criblage plus précis, plus spécifiques, plus ciblés, en lien avec une entreprise spécialisée dans ce type de technologie.

OBJECTIF :

Mieux comprendre le fonctionnement de ce récepteur au sein de ses réceptosomes pour offrir de nouvelles perspectives pour le développement de médicaments plus ciblés.

CARACTERE INNOVANT :

Développement de nouveaux outils pour l'étude des interactions protéines-protéines plus performants, compatibles avec des analyses à moyen débit, voir avec du criblage à haut débit.

Développement de méthodes d'analyse de la stabilité de complexes protéiques membranaires basées sur des mesures de FRET associées à l'envoi rapide, en surface de compétiteurs. Développement d'outils et d'approches permettant l'analyse de complexes protéiques dans des préparations de cellules natives (non transfectées).

RESULTATS A DATE :

- Démonstration de l'importance fonctionnelle des assemblages de type "réceptosomes" au travers de l'exemple du récepteur GABAB.
- Mise en place de nouveaux outils et de nouvelles méthodes d'analyse à moyen et haut débit des complexes protéiques à la surface de cellules vivantes.
- Commercialisation d'outils de marquages de protéines. Utilisation de ces outils pour le développement de nouveaux tests de criblage hauts débits par CisBio International.
- Les outils développés dans le cadre de la ligne « Tag Lite » ont été utilisés. De nombreuses publications ont été publiées dans des revues de très haut niveau (PNAS, Nature, EMBO) qui ont un impact très favorables sur l'image de la société et son caractère innovant.

FAITS MARQUANTS :

Un autre projet ANR, GABAPLEX a été subventionné en 2012. C'est un projet en collaboration entre l'IGF, le Centre de Biochimie Structurale et Cisbio Bioassays.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **CISBIO bioassays** (porteur de projet): expertise dans le domaine analytique, la chimie de conjugaison et les tests de diagnostic.
- IGF (Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS UMR 5203, INSERM U661) : spécialiste de l'étude des RCPG.



AAP : ANR

Date de début / de fin :
2010 / 2014

Budget global :
3,9 M€

Aides publiques :
1,3 M€

Valorisation :

- 3 brevets
- 13 publications
- 12 communications à l'international

Contact :

Eric trinquet, Vice-Président
recherche et développement

etrinquet@cisbio.com

LOCALDO

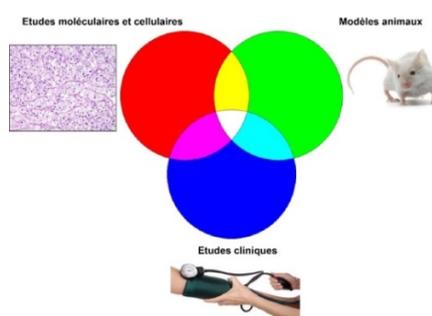
Mécanismes du contrôle LOCAL de la production de l'ALDostérone dans la glande surrénale et relation dans la pathogénèse de l'hyperaldostéronisme primaire

RÉSUMÉ :

L'hypertension artérielle est l'un des principaux facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires. Elle touche 25% des personnes au-dessus de l'âge de 35 ans en France et génère un coût de 2,6 milliards d'Euros/an pour sa prise en charge. Le diagnostic des formes secondaires d'hypertension est très important pour leur correcte prise en charge. La forme la plus fréquente d'hypertension secondaire est l'hyperaldostéronisme primaire (HP), la production excessive et inappropriée de l'hormone minéralocorticoïde aldostérone par le cortex surrénalien.

OBJECTIFS :

L'objectif de notre projet est d'étudier les aspects fondamentaux des mécanismes qui contrôlent localement la production de l'aldostérone par une stratégie qui intègre génomique fonctionnelle, modèles animaux et études cliniques.



66

Le but de l'étude est de caractériser la physiopathologie de l'HP pour améliorer la thérapie de cette forme d'hypertension secondaire.

CARACTÈRE INNOVANT :

Une première partie de l'étude se focalise sur la caractérisation et l'identification des gènes impliqués dans la pathogénicité des adénomes producteurs d'aldostérone.

Une seconde partie va suivre, dans laquelle sera réalisée la production d'animaux altérés pour les gènes identifiés dans la première partie du projet, dans le but de valider leur rôle dans le processus de nodulation de la glande surrénale et dans la production de l'aldostérone.

RÉSULTATS A DATE :

Nous avons terminé l'étude de la régulation des gènes candidats par des régimes riches ou pauvres en Na⁺ ou K⁺. Ces études vont nous permettre d'identifier les gènes à étudier successivement dans les modèles cellulaires et animaux. Par ailleurs, nous avons identifié des mutations somatiques différentes dans des nodules différents des surrénales de patients avec HP, ce qui confirme notre hypothèse initiale d'une dissociation entre prolifération cellulaire et hyperproduction d'aldostérone. Nous avons identifié une mutation dans un nouveau gène (*CLCN2*) dans un cas d'HP précoce.

FAITS MARQUANTS :

Nous allons élargir nos études au niveau européen du réseau ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumours) et à d'autres collaborateurs internationaux.

CONSORTIUM ET COMPÉTENCES CLÉS :

- **IPMC CNRS** (porteur de projet) : spécialiste du développement, de la fonction et des pathologies des glandes surrénales.
- LP2M : spécialiste dans le champ des canaux ioniques.
- INSERM U970 : spécialiste dans la recherche clinique dans le domaine de l'hypertension d'origine endocrinienne.
- Partenaire étranger - Univ. Regensburg (Allemagne): spécialiste dans le champ de la physiologie des membranes excitables

AAP : ANR

Date de début / de fin :
Octobre 2015 /
Septembre 2020

Budget global :
3,7 M€

Aides publiques :
0,6 M€

Valorisation :

- 3 emplois créés
- 27 publications
- 18 communications à l'international
- **Projet en cours**

Contact :

Enzo LALLI, Directeur de
recherche INSERM

lalli@ipmc.cnrs.fr



Médicaments



LysoProd TERMINE

Néoglycoenzyme pour la thérapie d'une maladie lysosomale

RESUME :

Le projet est basé sur le travail et l'expertise d'équipes pluridisciplinaires participant au consortium et bénéficie d'une forte propriété intellectuelle détenue par les institutions publiques, dont la société NanoMedSyn a acquis les droits par une licence d'exploitation (N°08362A10). L'objectif est de développer un prototype d'une enzyme lysosomale recombinante, commercialisable en tant que médicament, pour la thérapie enzymatique substitutive de la maladie de Pompe, une maladie de surcharge lysosomale liée à l'absence ou au dysfonctionnement de l'enzyme GAA (Glucosidase Alpha Acid).

OBJECTIFS :

Le projet a pour objectif d'améliorer le traitement de la maladie de Pompe. L'utilisation d'un dérivé synthétique breveté permettra un meilleur ciblage de l'enzymothérapie et une amélioration de son efficacité surtout pour la forme adulte de la maladie de Pompe qui n'est pas accessible avec l'enzyme actuelle.

CARACTERE INNOVANT :

La fonctionnalisation des enzymes avec le dérivé développé par NanoMedSyn est applicable à la plupart des maladies lysosomales qui sont dans leur grande majorité (45/53) des maladies orphelines ou qui ne bénéficient pas d'un traitement optimal, comme dans le cas de la forme adulte de la maladie de Pompe.

RESULTATS A DATE :

La synthèse du dérivé saccharidique AMFA (Analogue du Mannose 6-phosphate Fonctionnalisé sur l'Aglycone) permettant la fonctionnalisation des enzymes lysosomales a été améliorée.

L'objectif de produire le composé AMFA est atteint conformément au prévisionnel initial. Concernant la production de l'enzyme par le système baculovirus /cellules d'insectes, la protéine recombinante produite a la taille attendue et est reconnue par un anticorps spécifique de la GAA humaine. La fonctionnalisation de l'enzyme GAA par les AMFA, a été réalisée, de même que la caractérisation de l'enzyme GAA-AMFA obtenue. Les techniques de quantification de l'activité enzymatique et de dosages des résidus AMFA ont été établies ainsi que les modèles d'étude *in vitro*. Les résultats pré-cliniques chez l'animal sont très prometteurs.

FAITS MARQUANTS :

La mise au point de la production de l'AMFA, de la GAA et de la GAA-AMFA a été réalisée dans le cadre du projet LysoProd.

Le partenariat a permis de préparer des collaborations avec le Canada et les USA.

La désignation maladie orphelin par l'EMA pour GAA-AMFA dans le traitement de la maladie de Pompe a été obtenue en septembre 2016.

Le Grand Prix « Sciences de la Vie » a été décerné à NanoMedSyn au Sénat lors de la finale du 16ème concours Tremplin Entreprises.

Grâce aux résultats du projet LysoProd, NanoMedSyn a déposé un projet H2020, pour réaliser une étude multicentrique de phase 1/2a pour le traitement de la maladie de Pompe, et un projet régional Readynov 2017.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Institut des Biomolécules Max Mousseron** (IBMM, porteur de projet) : chimie des saccharides et méthodes de caractérisation
- Laboratoire Baculovirus et thérapie : production d'enzymes par le système baculovirus /cellules d'insectes
- NanoMedSyn : société de biotechnologie, production et caractérisation de néo-glycoenzymes.
- INSERM U845/ Univ. Paris Descartes : cultures primaires de patients.



AAP : ANR RPIB

Date de début / de fin :
Février 2014 / Juillet 2017

Budget global :
1,2 M€

Aides publiques :
0,5 M€

Valorisation :

- 6 emplois créés
- 1 brevet délivré
- 3 publications dont deux en cours d'écriture
- 3 communications à l'international
- Une licence exclusive mondiale

Contact :

Henry-Vincent Charbonné, Alain Morère

morere@umontpellier.fr

MAD5

TERMINÉ

Validation de MT5-MMP comme nouvelle cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer et mécanismes d'action.

RESUME :

La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative la plus dévastatrice avec un fardeau socio-économique majeur qui est accentué par l'absence de traitement sûr dont l'efficacité est démontrée au long terme. Malgré une variété de thérapies actuellement à l'étude, la découverte d'un remède ne semble pas être à la portée à ce stade. Il y a donc urgence à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et à améliorer notre compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

OBJECTIF :

C'est dans ce contexte que le projet MAD5 cherche à établir des liens fonctionnels entre l'amyloïdogenèse et à la neuro-inflammation dans les différents stades de la maladie. Nos objectifs sont les suivants: évaluer l'impact de la déficience et les interactions de la métalloprotéinase matricielle (MMP), protéine précurseurs de l'amyloïde, sur la pathogénèse et le déclin cognitif chez des souris qui développent certains symptômes de la MA.

CARACTERE INNOVANT :

La principale originalité de MAD5 est que nous dévoilons un nouvel élément important du puzzle protéolytique qui ouvre de nouvelles voies de recherche sur les mécanismes de pathogénèse dans la MA et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

RESULTATS A DATE :

Nous avons mis en évidence l'implication de MT5-MMP dans la pathologie associée à l'Alzheimer, avec une implication dans les mécanismes d'amyloïdogenèse et de neuroinflammation, sans que ceux-ci soient nécessairement liés. Nous avons également identifié MT1-MMP comme étant impliquée dans ces processus pathologiques. Dans l'ensemble, nos travaux placent les MT-MMPs comme des nouvelles cibles thérapeutiques, ouvrant ainsi la voie à la recherche de molécules modulatrices de leur activité.

FAITS MARQUANTS :

MAD5 a stimulé des collaborations dans le domaine des cellules iPS, ainsi qu'avec des chimistes à la recherche de molécules modulatrices de MT5-MMP comme stratégie thérapeutique. Ces collaborations ont permis d'obtenir des nouveaux contrats.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **INP AMU/CNRS** : Analyse neuropathologique et comportementale de l'impact des métalloprotéinases matricielles dans la maladie d'Alzheimer. Neurobiologie.
- **IMPC CNRS**: Biochimie et biologie moléculaire de l'APP. Biochimie et biologie moléculaire.



AAP : ANR

Date de début / de fin :
Juillet 2015/Août 2018

Budget global :
2,2 M€

Aides publiques :
0,45 M€

Valorisation :

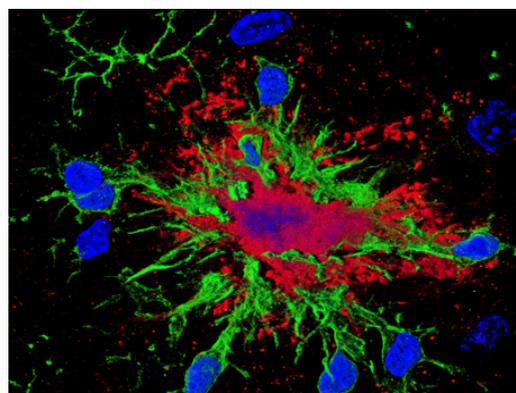
- 1 emploi créé
- 5 publications publiées, 5 publications soumises
- 8 communications à l'international

Contact :

Santiago Rivera, Directeur de recherche

Santiago.rivera@univ-amu.fr

68



Plaques amyloïdes (rouge) dans le cerveau de souris transgéniques modèle de la maladie d'Alzheimer, entourées de cellules microgliales réactives (vert)





MI-mAbs(ex-CIMTECH)

Plateforme d'immunotechnologie pour la mise au point et la validation de nouveaux anticorps thérapeutiques contre les cancers et maladies inflammatoires

RESUME :

MI-mAbs (Marseille Immunopôle Monoclonal Antibodies) est une plateforme d'immunotechnologie inédite, issu d'un consortium public/privé et destinée à accélérer la mise au point de nouveaux anticorps d'immunothérapie contre les cancers et les maladies inflammatoires.

Ouverte au meilleur des cibles thérapeutiques de la recherche académique et de l'industrie, MI-mAbs détermine leur profil génétique et de distribution chez l'homme et la souris, génère les anticorps associés. Il caractérise leur mécanisme d'action et valide leur efficacité et leur sécurité dans des modèles *in vivo* et sur des échantillons biologiques de patients.

À l'interface des "découvreurs de cibles thérapeutiques" de la recherche académique et des développeurs de l'industrie biopharmaceutique, MI-mAbs valide la preuve de concept de ces nouvelles thérapies.

OBJECTIFS :

MI-mAbs est le fruit d'une mise en commun d'expertises et de technologies de ses membres fondateurs pour en faire une structure indépendante. Le but étant d'accélérer l'étape de pré-développement en validant les cibles et en sélectionnant le bon candidat anticorps thérapeutique.

CARACTÈRE INNOVANT :

MI-mAbs offre des technologies de pointe dans la génération, la production et le couplage des anticorps (antibody drug conjugates). Il génère des candidats médicaments qui peuvent être repris par la biotech et l'industrie pharmaceutique pour poursuivre le développement. Il apporte des modèles originaux pour étudier la pharmacologie des anticorps ou leurs dérivés et déterminer l'existence d'une fenêtre thérapeutique *in vitro* et *in vivo*. MI-mAbs offre donc une plateforme intégrée originale dans le paysage mondial, pour la validation de cible précoce à l'aide d'anticorps monoclonaux.

RESULTATS A DATE :

En 2017, la plateforme a investi un bâtiment de 1500m² (le BRGM) rénové par la Métropole Aix-Marseille Provence et le soutien de l'ensemble des collectivités (la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, le département des Bouches du Rhône, la Ville de Marseille) et de l'état.

Jusqu'ici, une vingtaine de projets ont permis à MI-mAbs de générer des recettes significatives, d'origine académique ou industrielle (3 M€ de contrats signés avec l'industrie depuis son démarrage) et de taille variable, qui devront permettre à la structure de devenir autonome d'ici 2019. Trois d'entre eux sont des projets conséquents ayant pour objectif de valider une cible ou de valider un format d'anticorps. Un des projets finalisé a permis de tester plusieurs cibles et de fournir un rationnel suffisant à l'industriel pour poursuivre le développement.

FAITS MARQUANTS :

Le projet a permis une rénovation du BRGM pour un montant de 3,4M€ avec le support de MAMP, du CD13, de la région PACA et de la ville de Marseille.

MI-mAbs est la plateforme choisie par Innate Pharma et Sanofi pour réaliser la validation de certaines cibles thérapeutiques dans le cadre de leur collaboration signée en Janvier 2015 sur les bispécifiques engageant des cellules NK. Par ailleurs, d'autres Bio-pharma et des petites sociétés de biotechnologie utilisent MI-mAbs comme bras opérationnel de leurs activités de validation de cible.

MI-mAbs a participé au dépôt d'un projet de R&D dans le cadre de Marseille Immunopôle, ainsi qu'à deux appels à projet de type INCA en collaboration avec l'Institut Curie d'une part et avec l'Institut Paoli-Calmettes d'autre part.



AAP : DEMONSTRATEUR
PRÉINDUSTRIEL

Date de début / de fin :
Septembre 2012 /
Décembre 2019

Budget global :
19 M€ (subvention du
PIA) auquel doit s'ajouter
19 M€ de fonds privés.

Valorisation :

- 28 emplois créés
- 7 publications
- 5 brevets soumis grâce au travail de MI-mAbs
- **Projet en cours**

Contact :

contact@mimabs.org

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

MI-mAbs offre à tous les scientifiques, porteur de projet ses compétences :

- Une expertise forte en immuno-oncologie et en inflammation
- Un conseil scientifique et proposition de plan de travail optimisé et innovant
- Une plateforme rassemblant expertise humaine et outil technologique de pointe :
 - o Génération de candidats anticorps par la méthode des hybridomes
 - o Ingénierie des anticorps (production d'anticorps recombinants, modification des anticorps, humanisation)
 - o Biochimie des anticorps (purification et caractérisation biochimique complète)
 - o Immuno-pharmacologie (création de souris génétiquement modifiées avec les cibles humaines si nécessaire)
 - o Bio-informatique
 - o Immunohistochimie (tissus souris et humains)

Support organisationnel de ses fondateurs :

- Coordination administrative par Aix Marseille Université (AMU), porteur de projet, via Proctisvalor Méditerranée
- Pilotage scientifique de MI-mAbs par le CIML (Centre d'Immunologie de Marseille Luminy)
- Hébergée par le CIML et le Centre Immunophénomique (CIPHE)
- Mise à disposition de personnel et conseil informatique (Sanofi)

Accès à un environnement fertile :

- Technologie Anti-Drug Conjugate et expertise en immuno-oncologie (Innate Pharma)
- Expertise en immunologie et mise à disposition d'outils de production d'anticorps monoclonaux (CIML)
- Génération de modèles de souris des pathologies visées et immunophenotypage (CIPHE)
- Expertise médicale en cancérologie, modèles tumoraux (CRCM)
- Expertise médicale en cancérologie, échantillons biologiques de patients, ressource et technologie en immunohistochimie et anapathologie (Institut Paoli-Calmettes)
- Production de protéines (Sanofi)

70



*Nouveau bâtiment MI-mAbs
(au sein du parc scientifique de Luminy)*



PIONeeR

Le RHU the Pioneer Project est un grand projet international de recherche qui vise à mieux comprendre, prédire et surmonter les résistances aux inhibiteurs du point de contrôle immunitaire PD1(L1) dans le cancer du poumon.

RESUME :

L'immunothérapie change la donne dans le traitement des cancers, y compris de l'un des plus graves d'entre eux : le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). Cependant à ce jour, seuls 20% des patients répondent positivement aux premiers anticorps d'immunothérapie disponibles : les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire PD-1(L1).

Lauréat du 3ème appel à projets Recherche Hospitalo-Universitaire en Santé du programme Investissements d'Avenir, The Pioneer Project s'attaque à ces résistances qui constituent le principal défi actuel de l'Immuno-Oncologie. Ce grand projet de recherche associe 3 pays, plus de 100 scientifiques, 8 laboratoires de recherche et 4 hôpitaux. D'une durée de 5 ans. Il est dirigé par Fabrice BARLESI, Professeur de Médecine à Aix-Marseille-Université, Chef du service d'oncologie multidisciplinaire et d'innovations thérapeutiques de l'AP-HM, Coordinateur du centre d'essais précoces en cancérologie de Marseille CLIP2 et co-fondateur du cluster français de l'immunothérapie Marseille Immunopôle.

OBJECTIF :

The Pioneer Project entend :

- Décrypter les mécanismes complexes de résistance aux anti-PD1(L1)
- Élargir la palette d'immunothérapies dans le cancer du poumon et au-delà
- Mettre au point de nouvelles combinaisons thérapeutiques
- Développer des tests diagnostiques permettant de prédire la réponse à ces nouveaux traitements
- Et bien sûr, offrir enfin une solution aux patients en situation d'impasse thérapeutique

CARACTERE INNOVANT :

The Pioneer Project met en œuvre 3 axes complémentaires de recherche : un programme d'essais cliniques exploratoires qui évalue l'efficacité et la sécurité de nouvelles associations d'immunothérapies, l'analyse multiparamétrique d'échantillons biologiques de patients pour identifier et valider des biomarqueurs prédictifs de la réponse à ces traitements et la validation préclinique de nouveaux modulateurs de points de contrôle immunitaire.

RESULTATS A DATE :

Au 28 juin 2019, le RHU the Pioneer Project bénéficie de l'engagement de 11 centres partenaires: l'Hôpital Nord/AP-HM, l'Hôpital Européen et l'Hôpital Saint-Joseph (Marseille), le Centre Léon Bérard (Lyon), l'Hôpital Larrey/Oncopole (Toulouse), l'Hôpital Sainte Musse (Toulon), le Centre Hospitalier (Annecy), l'Hôpital Nord-Ouest (Villefranche-sur-Saône), le Centre Hospitalier Vallées de l'Ariège (Foix), le Centre Hospitalier (Cahors) et le Centre Hospitalier Général (Montauban). À ce jour, 74 patients ont été screenés et 67 inclus dans le volet biomarqueurs du projet (soit 14,9 % du total des inclusions).



AAP : PIA - RHU

Date de début / de fin :
Novembre 2017 /
Novembre 2022

Budget global :
25,5 M€

Aides publiques :
8,5 M€

Valorisation :

- 15 emplois créés
- 4 communications à l'international
- **Projet en cours**

Contact :

Fabrice BARLESI, Coordinateur du projet

fabrice.barlesi@ap-hm.fr

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

Lancé à l'initiative du cluster français de l'immunothérapie Marseille Immunopôle, le RHU The Pioneer Project associe Aix-Marseille Université (AMU), l'Inserm et le CNRS, quatre de leurs centres de recherche (CIML, CRCM) et de technologies (CIPHE, MImAbs), l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AP-HM), le Centre Léon-Bérard de Lyon (CLB), l'Oncopôle de Toulouse, la société de biotechnologie ImCheck Therapeutics, les deux leaders français de l'immuno-oncologie Innate Pharma (thérapeutique) et HaliuDx (diagnostic) et l'un des leaders mondiaux du domaine, le groupe biopharmaceutique AstraZeneca.

- **Aix-Marseille Université** (porteur du projet) : coordinateur du RHU the Pioneer Project.
- APHM : promoteur de l'essai clinique.
- Marseille Immunopole : initiateur du projet.
- INSERM, CNRS et Institut Paoli-Calmettes : tutelles des laboratoires engagés dans le RHU
- Centre Léon Bérard de Lyon (CLB) Centre de lutte contre le cancer (UNICANCER), Centre Investigateur
- Oncopôle de Toulouse Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole, Centre Investigateur
- CRCM : centre de recherche en cancérologie fondamentale et clinique, validation préclinique de nouveaux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
- CIML : centre de recherche en immunologie, validation préclinique de nouveaux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
- CIPHE : centre d'immunophénomique, validation préclinique de nouveaux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
- MI-mAbs : démonstrateur français des anticorps d'immunothérapie, validation préclinique de nouveaux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
- Astrazeneca : Major de l'industrie du médicament, leader de l'Immuno-Oncologie, approvisionnement des médicaments évalués dans l'essai clinique
- HaliuDx : développement et commercialisation de tests diagnostiques en Immuno-Oncologie, identification et validation des biomarqueurs prédictifs de la réponse à ces traitements
- Innate Pharma : développement et commercialisation d'anticorps d'immunothérapie, validation préclinique de nouveaux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
- Imcheck Therapeutics : développement d'anticorps d'immunothérapie, validation préclinique de nouveaux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

72



Le Dr. Bernard Fox (Chiles Research Institute, Centre Médical de Portland, Providence, Oregon, USA), **Président du Comité Scientifique** et le **Pr. Fabrice Barlesi** (AMU, AP-HM, MI) au cours de l'Assemblée Générale du RHU The Pioneer Project, le 17 janvier 2019. *Copyright RHU The Pioneer Project. Photo Jean Marie Huron, Signatures.*

NanoGluAct

Modulation de la synapse glutamatergique à l'aide de nanobodies.

RESUME :

Dans le cerveau, la communication au niveau des synapses glutamatergiques (80% des synapses du cerveau) est hautement contrôlée en particulier par les récepteurs ionotropiques du glutamate (récepteurs AMPA, NMDA et kainate) qui médient la transmission rapide du potentiel d'action. Les récepteurs métabotropes du glutamate (mGluR) jouent un rôle important pour moduler cette transmission. Les mGluR appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) qui sont la cible de 30% des médicaments actuels. Les mGluR sont impliqués dans la physiopathologie de maladies neurologiques (douleur, syndrome de l'X fragile), psychiatriques (anxiété, schizophrénie) et neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer). Les mGluR font l'objet d'une intense recherche pour découvrir de petites molécules qui régulent leur activité, et devenir ainsi des médicaments.

OBJECTIF :

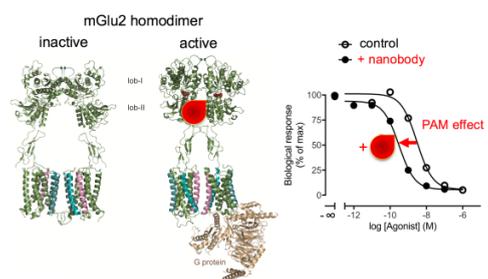
Le principal objectif de ce projet est de faire la preuve de concept que de nouveaux agents pharmacologiques, des anticorps simple chaîne de lamas ("nanobodies") pouvant moduler l'activité des mGluR ex-vivo et dans des modèles animaux. Le projet est réparti en 5 tâches : le développement des nanobodies, le test de différentes voies administration, l'étude de la localisation et de la dynamique des mGluR, la modulation de l'affinité des nanobodies.

CARACTERE INNOVANT :

Développement d'anticorps de petite taille (nanobodies) spécifiques des récepteurs au glutamate traversant la barrière hémato-encéphalique, exploitable dans le traitement de maladies neurologiques et comme outils d'analyse de ces récepteurs.

RESULTATS A DATE :

Des nanobodies qui modulent l'activité de quatre récepteurs mGluR différents ont été découverts. Les nanobodies activateurs de mGluR2 ont été développés en tant que principes actifs pour améliorer les symptômes de la schizophrénie. Ils sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et de restaurer la cognition dans un modèle de souris de la schizophrénie. D'autre part, nous avons développé ces nanobodies en tant qu'outils pour étudier l'organisation et l'activité des récepteurs mGluR endogènes.



FAITS MARQUANTS :

La capacité des nanobodies à restaurer la cognition de souris modèles de maladies psychiatriques par simple administration périphérique, est extrêmement originale. De plus, les nanobodies sont de puissants outils pour étudier les mGluR endogènes.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **IGF** (porteur de projet): Expertise dans le domaine de la pharmacologie des RCPG, responsable de la caractérisation in vitro et in vivo des nanobodies développés par le CRCM.
- CRCM : Expertise dans le développement de nanobodies à partir de lamas, en charge de l'immunisation, criblage, ingénierie et production des nanobodies.
- Cisbio Bioassays : Expert dans le domaine du diagnostic in vitro et du « drug discovery ».

AAP : ANR

Date de début / de fin :
Octobre 2015/Mars 2020

Budget global :
2,87 M€

Aides publiques :
0,57 M€

Valorisation :

- 1 brevet déposé
- 1 publication publiée
- 13 communications à l'international
- **Projet en cours**

Contact :

Philippe Rondard, Directeur de recherche

philippe.rondard@igf.cnrs.fr

NANOVECTOR TERMINÉ

Développement de vecteurs traversant la barrière hémato-encéphalique par transcytose

RESUME :

Les maladies du système nerveux central (SNC) sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité et affectent plus de 450 millions de personnes dans le monde. Le cout total des troubles du système nerveux est de 500 à 700 millions €/an en Europe. Aujourd'hui les traitements des maladies du système nerveux, bien qu'essentiellement palliatifs, représentent le 3ème poste des ventes de médicaments dans le monde.

L'une des particularités du SNC est d'être protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui restreint très efficacement le passage de molécules à potentiel thérapeutique vers le parenchyme nerveux. Moins d'1% de tous les médicaments passent la BHE et la majorité des molécules à fort potentiel thérapeutique (peptides, anticorps, enzymes, facteurs de croissance) qui présentent un espoir pour le traitement des maladies neurodégénératives ne passent pas de manière efficace la BHE. De nouvelles stratégies d'adressage de médicaments au SNC apparaissent donc nécessaires pour surmonter ces obstacles et répondre aux besoins du marché.

Le développement de molécules vecteur capables d'améliorer le passage de médicaments vers le cerveau, à travers la BHE, est une de ces stratégies. Pour cela, le consortium propose de développer des anticorps de lama à domaine unique (nanobodies, Nb) hautement spécifiques de récepteurs de la BHE impliqués dans la transcytose modulée par des récepteurs (TMR), et d'optimiser dans un deuxième temps ces vecteurs, comme molécules de transport au cerveau d'agents pharmacologiques d'imagerie ou thérapeutiques.



AAP : ANR

Date de début / de fin :
mars 2016 / février 2019

Budget global : 2,8 M€

Aides publiques : 0,6 M€

Valorisation :

- 2 emplois créés
- 2 communications à l'international et 6 en France

Contact :

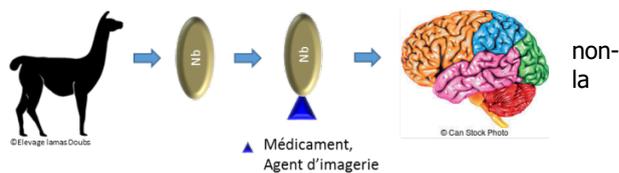
Michel Khrestchatisky,
Directeur de recherche

michel.khrestchatisky@univ-amu.fr

74

OBJECTIF :

Le projet vise à développer des solutions technologiques invasives, « bio-inspirées », pour améliorer le transport et délivrance de médicaments au SNC via l'utilisation de TMR.



CARACTERE INNOVANT :

Le caractère innovant repose sur un mécanisme de transport par transcytose au travers de la BHE suite à la liaison de conjugués vecteurs-médicaments. La sélection des vecteurs, de petits anticorps de lama sera réalisée de manière à ce qu'ils reconnaissent les formes murines et humaines du récepteur cible afin de permettre les études précliniques, tout en développant des molécules pertinentes chez l'humain.

RESULTATS A DATE :

Quatre récepteurs exprimés au niveau de la BHE ont servi à l'immunisation d'un lama. Une banque de virus bactériens présentant les anticorps à domaine unique (Nb) a été construite à partir de l'ADN contenu dans les cellules immunitaires du lama et utilisée pour sélectionner des candidats vecteurs. Les Nbs identifiés sont actuellement étudiés *in vitro* sur modèles de BHE de rat et humaine (développée à partir de cellules iPS) et *in vivo* où la distribution cérébrale de certains d'entre eux a pu être démontrée.

FAITS MARQUANTS :

Certains des Nbs sélectionnés reconnaissent à la fois les formes humaines et murines des récepteurs d'intérêt, preuve que la stratégie mise en œuvre est efficace et devrait permettre le développement de vecteurs fonctionnels chez la souris pour les études précliniques, mais aussi chez l'humain pour les études cliniques.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Neurobiologie des Interactions Cellulaires et Neurophysiopathologie** (NICN, porteur du projet) : spécialiste des mécanismes cellulaires et moléculaires neuronaux.
- CRCM : spécialiste des réseaux de communication cellulaire.
- VECT-HORUS : société de biotechnologies spécialisée dans le développement de vecteurs permettant la distribution d'agents thérapeutiques ou d'imagerie dans le cerveau.



Médicaments



NK-001

Développer de nouveaux outils thérapeutiques en oncologie à la croisée de l'immunothérapie et de la thérapie cellulaire.

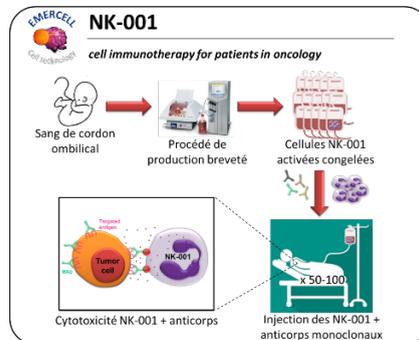
RESUME :

Le développement d'un cancer fait suite à une défaillance dans l'immunosurveillance des cellules cancéreuses par le système immunitaire. De nombreuses études cliniques mondiales ont confirmé que les cellules NK constitueraient une solution à des problématiques tumorales sans générer de réaction du greffon contre l'hôte (GvH).

L'échec relatif des protocoles actuels (chimiothérapie puis allogreffes traitées par immunosuppression) n'avait aucune alternative fiable pour traiter les GvH. Dans ce contexte, l'utilisation de cellules NK constitue une alternative majeure pour le traitement des pathologies tumorales. D'autre part, les anticorps monoclonaux (mAbs) ont révolutionné le traitement de certaines affections malignes comme les lymphomes B et ont comme propriété majeure la fixation aux récepteurs des cellules NK. Cette relation potentialiserait l'effet clinique des anticorps thérapeutiques cytotoxiques initial.

OBJECTIFS :

Le projet NK-001, vise à valider l'effet combinatoire de l'amplification et de l'activation des cellules NK par des mAbs, du stade recherche au stade produit, dans le but de développer des applications pour des cancers hématologiques, solides ou neurologiques.



CARACTERE INNOVANT :

L'innovation apportée repose sur une forte expression de récepteurs et un haut degré d'activation cytotoxique au niveau des cellules NK mais aussi sur la capacité de produire, de manière industrielle et dans un environnement contrôlé, ces mêmes cellules.

RESULTATS A DATE :

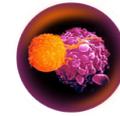
L'industrialisation du procédé de production NK-001 est en cours de finalisation. La preuve de concept sur l'efficacité de la thérapie combinée NK-001 + rituximab en modèle de lymphome B est en cours : l'activité synergique observée *in vitro* sur plusieurs échantillons de patients est forte et les résultats préliminaires *in vivo* sont encourageants. Des résultats préliminaires *in vitro* encourageants ont aussi été obtenus sur modèles de leucémie aigüe myéloïde et cancer solide.

FAITS MARQUANTS :

De nouvelles collaborations ont été entamées dans le domaine des études *in vivo* et des précliniques réglementaires, notamment avec le Centre de Recherche et d'Exploration Fonctionnelle et Ressources Expérimentales fin 2016.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **EMERCell** (porteur de projet) : expertise sur les cellules NK, développement, production et amplification, interaction anticorps
- **CELLforCURE** : spécialisé dans l'industrialisation et la production des médicaments de thérapies innovantes
- **CHU Montpellier** : réalisation des études cliniques



EMERCell

AAP : FUI

Date de début / de fin :
mai 2016 / Juillet 2020

Budget global :
4,5 M€

Aides publiques :
1,4 M€

Valorisation :

- 3 emplois créés
- 2 brevets déposés et une *continuation in part* à septembre 2017
- **projet en cours**

Contact :

Patrick Henno, Président

p.henno@emercell.com

NKp46+-ILCs **TERMINÉ**

Rôles de NKp46 dans les cellules lymphoïdes innées

RESUME :

Les cellules Natural Killer (NK) sont des lymphocytes cytotoxiques du système immunitaire inné. Ils participent aux réponses immunitaires antivirales et antitumorales. L'activité effectrice des cellules NK est finement contrôlée par une balance de signaux activateurs et inhibiteurs qui leur sont délivrés par des récepteurs de surface. Parmi les récepteurs activateurs, NKp46 présente un intérêt particulier puisqu'il est exprimé par toutes les cellules NK matures et est extrêmement conservé chez les mammifères. Plusieurs ligands microbiens de NKp46 ont été décrits mais les ligands cellulaires de NKp46 exprimés par les cellules tumorales restent à identifier. Nous pensons que leur identification constitue un enjeu majeur pour notre compréhension du rôle des cellules NK dans l'immunité.

OBJECTIF :

Les objectifs du projet reposent sur l'identification du (des) ligand(s) de NKp46 et la caractérisation de la fonction de NKp46. Dans le cadre de ce programme, nos résultats préliminaires nous amènent également à explorer un nouveau pan de la biologie du rôle des cellules NK: est ce que les cellules NK sont impliquées dans le contrôle des infections bactériennes invasives ?

CARACTERE INNOVANT :

Grâce à notre modèle génétique permettant de cibler spécifiquement chez la souris des gènes dans les cellules NK, nous allons pouvoir analyser la contribution relative des cytokines produites par les cellules NK au cours d'infections bactériennes invasives.

RESULTATS A DATE :

Nous avons montré que le facteur P du complément (CFP), le seul régulateur positif du complément identifié à ce jour, se lie à NKp46. Les patients déficients pour le CFP sont susceptibles aux infections bactériennes invasives par le méningocoque *Neisseria meningitidis*. Nous avons montré chez la souris que la protection conférée par le CFP est en partie dépendante de NKp46 et des cellules NK. Les cellules NK et la voie alterne du complément coopèrent pour combattre les infections bactériennes invasives.

FAITS MARQUANTS :

Ces résultats ont été valorisés par le dépôt d'un brevet (n°62/417,444) qui a pour but de moduler l'activation des cellules NK en travaillant sur la composition des ligands naturels du récepteur NKp46.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **CIML – Centre d'Immunologie de Marseille Luminy** (porteur de projet) : Cellules Natural Killer et immunité innée
- Institut Pasteur (Invasive Bacterial Infections Unit) : Pathologie moléculaire et physiopathologie de *Neisseria meningitidis*



AAP : ANR

Date de début / de fin :
septembre 2015 / aout 2019

Budget global :
1,95 M€

Aides publiques :
0,45 M€

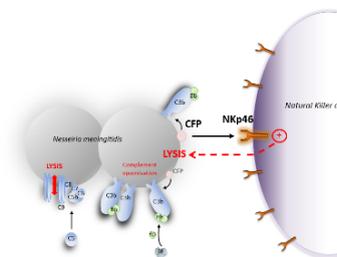
Valorisation :

- 1 emploi créé (post doc)
- 1 brevet déposé
- 1 publication dans Science Immunology
- 1 communication à l'international

Contact :

Eric VIVIER, directeur CIML

vivier@ciml.univ-mrs.fr





NP03

TERMINÉ

Développement d'un médicament neuro-protecteur dans la maladie de Huntington

RESUME :

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative génétique sans traitement. L'objectif du projet est de développer un produit contenant du lithium à faible dose dans une microémulsion inverse (NP03), afin de tester son efficacité en neuroprotection lors d'une étude clinique chez le malade. Un test compagnon permettant d'évaluer la réponse des patients au produit et d'adapter le traitement à chaque malade sera également développé. Un travail plus fondamental sera effectué en amont sur des modèles *in vitro* et *in vivo* afin d'évaluer les cibles d'action de notre traitement.

OBJECTIF :

Poursuivre le développement de NP03 pour le traitement de la Maladie de Huntington. Mieux comprendre les cibles d'action du lithium dans des modèles de Maladie de Huntington. Disposer d'un test prédictif de l'activité du traitement (test "compagnon").

CARACTERE INNOVANT :

Il réside en l'utilisation de technologies innovantes de délivrance de médicament (MEDESIS PHARMA) et d'identification de bio-marqueurs (ACOBION) pour le traitement d'une maladie incurable.

RESULTATS A DATE :

Les objectifs concernant la fin du développement préclinique de NP03, la CMC (Chemistry, Manufacturing, Control) et la Phase 1 ont été atteints par la démonstration d'une excellente tolérance de NP03 chez l'animal et chez l'homme.

Les objectifs concernant la CMC et la réalisation d'une étude clinique de phase 2 ont été partiellement atteints. Alors que la stabilité d'une nouvelle formulation améliorant la compliance du patient a été validée, l'étude clinique de phase 2 n'a pas été réalisée. La caractérisation des effets du lithium dans des modèles de maladie de Huntington a donné quant à elle des résultats prometteurs.

FAITS MARQUANTS :

Préparation de la phase2 en collaboration avec le Pr Guy Rouleau, McGill à Montréal (Canada).

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Medesis Pharma** (porteur de projet) : propriétaire de la technologie de délivrance Aonys. Fabrications du produit NP03.
- ACOBION : propriétaire de la plateforme d'identification de biomarqueurs.
- INSERM U894: savoir-faire technique pour l'identification de gènes cibles du produit sur des modèles animaux.

AAP : FUI

Date de début / de fin :
juillet 2010 / novembre
2012

Budget global :
3,5 M€

Aides publiques :
0,7 M€

Valorisation :

- 1 emploi créé
- 3 brevets délivrés
- 1 publication

Contact :

Jean-Claude Maurel, Fondateur

jc-maurel
@medesispharma.com

PharmaSea TERMINÉ

Des molécules d'origine marine pour lutter contre la maladie d'Alzheimer

RESUME :

Le projet PharmaSea consiste à identifier plusieurs familles de molécules d'origine marine pour l'étude et le traitement de la maladie d'Alzheimer, grâce à leurs propriétés inhibitrices des "kinases". Les kinases sont des enzymes essentielles au métabolisme cellulaire dont certaines sont impliquées dans la maladie d'Alzheimer.

Au cours de ces dernières années, l'inhibition des kinases est devenue l'une des approches les plus prometteuses pour le développement de médicaments innovants dans de nombreux domaines thérapeutiques. Ce projet ambitieux a permis de valider ces nouveaux candidats-médicaments en réalisant la preuve préclinique d'une nouvelle famille de composés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Il intègre en particulier toutes les études pharmacologiques et précliniques réglementaires nécessaires à l'établissement d'un dossier de demande d'évaluation clinique chez l'homme.

OBJECTIF :

Développer des inhibiteurs de kinases dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

CARACTERE INNOVANT :

Identification d'une nouvelle famille de candidats-médicaments dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

RESULTATS A DATE :

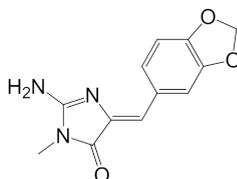
Au cours du projet, deux familles de molécules ont été identifiées :

- Les Leucettines, un alcaloïde issu d'une éponge marine, sont une famille chimique d'inhibiteurs de protéine kinases impliquées dans plusieurs pathologies. Les travaux de recherche effectués ont permis de caractériser très en détail et d'optimiser les Leucettines, de préparer les études précliniques réglementaires d'un candidat-médicament destiné au traitement de la maladie d'Alzheimer mais également de réduire les déficits cognitifs associés à la trisomie 21.
- Les Aftines sont une famille chimique d'inducteurs de la production d'Amyloïde Aβ-42, un acteur majeur de l'initiation et du développement de la maladie d'Alzheimer. Les Aftines constituent ainsi de nouveaux outils moléculaires pour étudier cette pathologie.

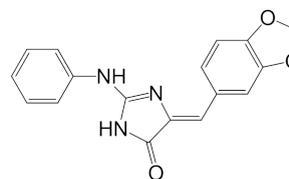
Deux plateformes technologiques privées ont été créées : « ManRos Diagnostics » sur le criblage cellulaire Alzheimer et « ManRos Reagents » sur la vente de réactifs de laboratoire.



Leucetta microraphis (Calcarea)



Leucettamine B



Leucettine L41

©ManRos Therapeutics 2015



ManRos
Therapeutics

from Sea to Pharmacy

AAP : FUI

Date de début / de fin :
juin 2010 / juin 2013

Budget global :
4,8 M€

Aides publiques :
2,5 M€

Projet co-labellisé par le
pôle Aquimer

Valorisation :

- 2 emplois maintenus et 2 emplois créés pour Amylgen
- 4 brevets délivrés
- 20 publications publiées
- 40 colloques faits à l'international

Contact :

Vanessa Villard, PhD,
CEO Amylgen

vanessa.villard
@amylgen.com

FAITS MARQUANTS :

Manros therapeutics a réalisé une levée de fonds mi-2014.

Le succès de ce projet a permis le dépôt et le financement d'un 2^{ème} FUI en 2013 avec le projet TRIAD. Ce projet permet de continuer la recherche sur le candidat-médicament pour le traitement des déficits cognitifs associés à la trisomie 21 et à la maladie d'Alzheimer.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **ManRos Therapeutics** (porteur de projet) : start-up de biotechnologie
- Amylgen : modèles *in vivo* de maladies neurologiques pour le criblage de nouveaux médicaments. Préclinique
- CNRS Roscoff : phosphorylation de protéines et pathologies humaines
- INSERM U710 : analyse des systèmes neuroprotecteurs dans la maladie d'Alzheimer
- Université Descartes (Paris 5) et Université Rennes 1 : synthèse de molécules organiques
- CEA Saclay : modèles prédictifs destinés à accélérer la découverte de traitements contre les maladies du cerveau.

Savane

TERMINÉ

Satiété active par électrostimulation du nerf vague pour le traitement de l'obésité morbide

RESUME :

Depuis 1998, l'obésité est considérée par l'OMS comme une maladie sévissant de façon épidémique affectant toutes les classes de la population même si elle prédomine dans les classes à plus faible revenu. Cette pathologie représente un facteur de risque avéré pour le développement du diabète de type 2 ou de nombreuses maladies cardiovasculaires. Aujourd'hui, la diversion gastroduodénale dite de Roux en Y constitue la seule réponse thérapeutique efficace pour une perte de poids significative au long cours chez l'obèse morbide. Elle provoque également une réduction significative du diabète de type 2. Malheureusement, cette intervention est associée à une incidence élevée de complications à court et long terme qui peuvent atteindre jusqu'à 10% dans certaines études. Des recherches sur le nerf vague ont montré son rôle important dans les messages nerveux adressés à l'hypothalamus pour la régulation de la satiété. Ceci a favorisé l'exploration de la voie de l'électrostimulation du nerf vague pour provoquer le sentiment de satiété (et la perte de poids) chez les individus souffrant d'obésité sévère et morbide.

OBJECTIFS :

L'objectif médical est de développer un traitement alternatif de l'obésité sévère et morbide, par un moyen innovant, plus sûr, plus efficace, et moins coûteux, que les solutions thérapeutiques actuelles.

L'objectif scientifique est de valider un nouveau scénario pour limiter la quantité d'aliments ingérés par le patient obèse en déclenchant la satiété par stimulation du nerf vague au niveau de l'estomac.

L'objectif technique est de réaliser un stimulateur implantable actif destiné à envoyer des impulsions électriques au nerf vague par l'intermédiaire d'électrodes, spécialement conçues pour cette application et destinées à être implantées par coelioscopie, améliorant le confort du patient.

CARACTERE INNOVANT :

Stimuler le rassasiement auprès du cerveau afin de limiter les prises alimentaires des personnes obèses, via une électrostimulation du nerf vague pour déclencher le sentiment de satiété.

RESULTATS A DATE :

L'ensemble de la chaîne de stimulation conçue spécifiquement pour la stimulation du nerf vague a été mis à disposition et la méthode d'implantation chirurgicale a été validée. Le deuxième objectif était consacré à la validation de la stratégie de stimulation envisagée pour le traitement de l'obésité. Ce dernier n'a pu être atteint entièrement dû à certaines contraintes techniques qui n'ont pas pu être levées. Néanmoins, des expériences non prévues à l'origine du projet, ont été entreprises pour vérifier l'absence d'effet secondaire sur la fonction cardiaque.

FAITS MARQUANTS :

Faisant suite au projet SAVANE, le projet PSPC INTENSE propose une application sur l'Homme, grâce à une technologie évoluée et adaptable, mais aussi grâce à la mise en œuvre des études cliniques sur l'Homme qui permettront de valider cette méthode en tant qu'alternative aux traitements actuels de l'obésité.

Création d'une nouvelle filière biomédicale dans un domaine en forte croissance pour laquelle la France a des atouts et qui représente un réel investissement d'avenir.

Ce projet a fait partie des deux premiers projets sélectionnés par le Premier Ministre en novembre 2011.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Axonic ex-OBELIA** (porteur de projet) : conception et industrialisation d'implants actifs, plus particulièrement les neurostimulateurs.
- UMR ADNC (laboratoire INRA – Rennes) : étude des processus de perception de métabolisme des nutriments et du contrôle métabolique de la prise alimentaire (CHU de Rennes, sous-traitant de l'INRA).



AAP : ANR

Date de début / de fin :
Novembre 2009 /
Octobre 2012

Budget global :
0,6 M€

Aides publiques :
0,36 M€

Valorisation :

- 1 brevet délivré
- 1 revue à l'international
- 1 communication à l'international

Contact :

Jean-Louis Divoux

jldivoux@axonic.fr

VAXILEISH

Elaboration d'un vaccin canin contre la leishmaniose

RESUME :

La leishmaniose est une maladie parasitaire affectant surtout le chien autour de la Méditerranée mais aussi l'homme dans de nombreux pays de l'hémisphère sud, le pourtour méditerranéen et le Moyen-Orient. Pathologie induite par le parasite leishmania, la leishmaniose est une maladie infectieuse émergente négligée. Les animaux atteints de leishmaniose, transmise par la piqûre d'un phlébotome, un petit moucheron, représentent une source potentielle de parasites transmissibles à l'homme. Le nombre de cas de leishmaniose augmente chaque année, en raison principalement de la propagation de l'insecte vecteur. Chaque année, il y aurait 1,3 million de nouveaux cas humains et entre 20 000 et 30 000 décès (OMS, février 2015). Actuellement il n'existe pas de vaccin, certains traitements existent mais ils sont longs, coûteux et peu efficaces.

OBJECTIF :

Contribuer à la finalisation d'un vaccin vétérinaire contre la leishmaniose et développer un test simple de contrôle d'efficacité du vaccin leishmaniose.

CARACTERE INNOVANT :

PREMIER et SEUL vaccin canin contre la leishmaniose à être commercialisé.

RESULTATS A DATE :

Commercialisation du vaccin canin Canileish® par Virbac depuis 2011 en Europe.

Canileish® fait un chiffre d'affaires de 9 M€ par an, sur un marché global estimé à 20 M€.

Investissement de Virbac de 20 M€ pour la construction d'un site de production pour Virbac sur la région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

FAITS MARQUANTS :

Rachat par Virbac de la société BioVetoTest (BVT) en 2003 qui travaillait déjà en collaboration avec l'Institut de Recherche et Développement sur ce projet de vaccin.

Projet qui a servi de tremplin à la recherche d'un vaccin pour l'homme : projet Rapsodi (PCRD 2008)

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Bio Veto Test** (porteur de projet) : spécialiste des tests de diagnostic vétérinaire
- Virbac : laboratoire vétérinaire
- Acobiom : analyses particulières du génome
- IRD - Laboratoire de Pathologie des Trypanosomidés : spécialiste des leishmanioses



AAP : FUI

Date de début / de fin :
juin 2007 / novembre
2011

Budget global :
3,1 M€

Aides publiques :
1,7 M€

Valorisation :

- 18 emplois créés
- 5 Brevets

Contact :

Gérard-Marie Papierok, MD-PhD,
Manager partenariat et recherche
publique

gerard-marie.papierok
@virbac.com

81



Frédéric Decante © Virbac 2015

VECToBRAIN TERMINE

Vectorisation/ciblage d'agents thérapeutiques par des peptides-vecteurs dans le système nerveux central

RESUME :

Les maladies du système nerveux central (SNC) sont la première cause mondiale d'invalidité. Les vaisseaux sanguins du cerveau présentent des caractéristiques uniques sur le plan anatomique et physiologique et constituent la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette barrière protège efficacement le SNC de molécules toxiques, des infections virales et bactériennes, mais en même temps restreint très efficacement le passage du sang vers le tissu nerveux de médicaments-candidats ou d'agents d'imagerie. Par conséquent, plus de 90% des molécules développées par l'industrie pharmaceutique pour le traitement des maladies du SNC sont abandonnées durant les phases cliniques après des développements coûteux, en raison de l'inaccessibilité du tissu nerveux, d'effets secondaires ou de toxicité. Ainsi, le développement de stratégies permettant l'adressage de médicaments vers le SNC apparaît essentiel pour améliorer les médicaments existants et apporter de nouveaux médicaments sur le marché.

OBJECTIF :

Optimisation de peptide-vecteurs ciblant la BHE et délivrance de conjugués vecteur-médicament à travers la BHE vers le tissu nerveux pour traiter des maladies du SNC.

CARACTERE INNOVANT :

Stratégie de transport de molécules thérapeutiques à travers la BHE par « transport contrôlé par récepteur » (RMT).

Ce processus de transport par récepteurs à travers la BHE est considéré comme le moyen le plus efficace et le plus sûr pour transporter des agents thérapeutiques ou d'imagerie/diagnostiques dans le cerveau.



AAP : ANR

Date de début / de fin :
mars 2010 / août 2013

Budget global :
3 M€

Aides publiques :
1 M€

Valorisation :

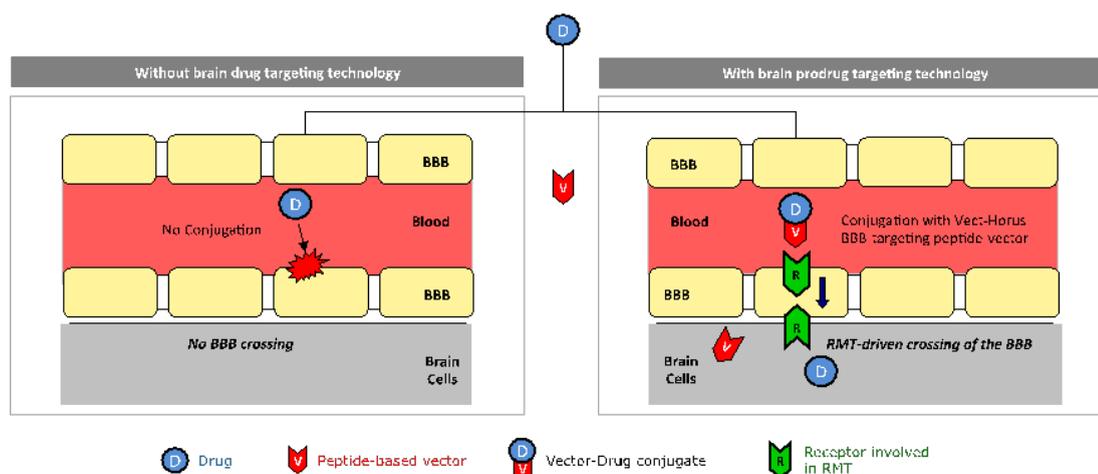
- 6 emplois créés par VECT-HORUS
- 4 brevets déposés et 1 en cours de rédaction
- 1 obtention/cession de licence
- 6 publications
- 7 communications à l'international

Contact :

Alexandre Tokay,
CEO VECT-HORUS

alexandre.tokay
@vect-horus.com

82



RESULTATS A DATE :

De nouveaux vecteurs ciblant le LDLR présentant des propriétés améliorées ont été développés et d'autres récepteurs-cibles ont également été identifiés à la BHE et caractérisés. De manière notoire, les vecteurs « leads » ont démontré une versatilité de couplage par leur conjugaison notamment à deux agents anticancéreux et un neuropeptide connus pour ne pas passer la BHE. Les deux conjugués anticancéreux sont encore à l'étude mais le neuropeptide conjugué a déjà permis la caractérisation d'une nouvelle entité moléculaire capable d'induire par voie systémique un effet central hypothermiant. Ce conjugué représente un médicament-candidat d'intérêt dans des indications cliniques susceptibles de bénéficier de l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie, notamment dans l'arrêt cardiaque, l'ischémie néonatale et l'AVC.

FAITS MARQUANTS :

Ce projet a permis, de mettre en place un consortium solide qui poursuit ses activités de R&D partenariale au-delà du projet VECToBrain (projet ANR RPIB « VEC2Brain » obtenu en Oct. 2013), de renforcer les plateformes technologiques de la société VECT-HORUS et d'accroître sa propriété intellectuelle. Il a également eu un impact positif sur le financement récurrent de la société par ses actionnaires historiques à l'origine de plusieurs embauches. Enfin, la perspective du développement d'un nouvel agent thérapeutique neuroprotecteur est un atout majeur pour la société.

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **VECT-HORUS** (porteur du projet) : société de biotechnologies spécialisée dans le développement de vecteurs permettant la distribution d'agents thérapeutiques ou d'imagerie dans le cerveau.
- Neurobiologie des Interactions Cellulaires et Neurophysiopathologie (NICN) : spécialiste des mécanismes cellulaires et moléculaires neuronaux.
- SIMOPRO (CEA Saclay) : Service d'Ingénierie MOléculaire des PROtéines.
- UMR-S 1144 : laboratoire de neuropsychopharmacologie des addictions.

VEC2BRAIN TERMINÉ

Optimisation de conjugués peptides-vecteurs-neurotensine ciblant le SNC pour induire l'hypothermie thérapeutique

RESUME :

Lors du précédent projet VECToBrain, soutenu en partie par l'ANR et coordonné par la société VECT-HORUS, les membres du consortium ont développé des peptides vecteurs permettant l'adressage de molécules thérapeutiques vers le cerveau.

Le projet VEC2Brain permet d'explorer le potentiel thérapeutique d'un neuropeptide, la neurotensine (NT) conjuguée à l'un des peptides vecteurs (VH445) optimisé dans le projet précédent. Lorsqu'elle est administrée directement dans le cerveau, la NT induit une hypothermie corporelle. Lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse (iv) la NT est très instable dans le plasma et ne traverse pas la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) et n'induit pas d'hypothermie. Les partenaires du consortium ont démontré qu'une administration intra veineuse chez la souris du conjugué VH445-NT induit une hypothermie (-3 à -4°C de la température basale) rapide (en 10-15 min) et prolongée (2-3 heures). L'hypothermie thérapeutique modérée (HTM) est utilisée pour la neuroprotection dans les situations d'urgence telles que la réanimation post-arrêt cardiaque ou chez les nouveau-nés présentant une encéphalopathie ischémique et des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'intérêt de l'HTM dans les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Actuellement, l'HTM est induite uniquement au moyen de dispositifs médicaux, sans aucune alternative pharmacologique à ce jour. De plus ces approches sont coûteuses, lourdes et s'accompagnent de nombreux effets secondaires nécessitant l'administration de traitements additionnels.

OBJECTIF :

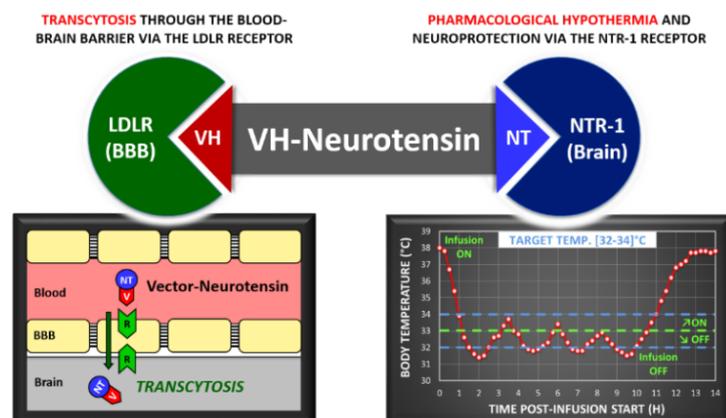
Optimiser et amener un candidat-médicament (VH-NT) aux phases précliniques réglementaires de validation afin d'envisager un développement clinique.

CARACTERE INNOVANT :

Technique permettant d'obtenir par voie systémique iv un effet central rapide et prolongé de l'effet pharmacologique souhaité.

RESULTATS A DATE :

Des conjugués optimisés ont été inventés et brevetés. Comparé à la NT libre non vectorisée, le VH-N439 présente un passage accru de la BHE, une importante stabilité plasmatique et, *in fine*, un effet central hypothermiant prolongé après injection par voie systémique iv. L'un des conjugués intermédiaires, le VH-N412, a montré des propriétés neuroprotectrices remarquables dans un modèle de mort neuronale par excitotoxicité (status epilepticus) chez la souris. Le lead VH-N439 démontre des effets prometteurs dans modèle d'ischémie cérébrale globale chez le rat et est actuellement en phase de développement préclinique réglementaire.



Le conjugué VH-NT se lie au LDLR exprimé par les cellules endothéliales cérébrale et permet le transport à travers la BHE de la NT (schéma de gauche). Une fois dans le parenchyme cérébral, le NT agit sur le récepteur NTR1 pour induire une hypothermie pharmacologique (schéma de droite). Une infusion intraveineuse discontinue (procédure "ON/OFF") du conjugué VH-NT permet d'atteindre et de maintenir une température corporelle entre 32 et 34°C pendant 12 à 24h.



AAP : ANR

Date de début / de fin :
décembre 2013 /
décembre 2015

Budget global :
3,8 M€

Aides publiques :
0,7 M€

Valorisation :

- 3 emplois créés en CDD
- 2 brevets déposés
- Publications en cours de rédaction
- 2 communications à l'international

Contact :

Michel Khrestchatsky,
Directeur de recherche

**michel.khrestchatsky@univ-
amu.fr**

Alexandre Tokay,
CEO VECT-HORUS

**alexandre.tokay@vect-
horus.com**

FAITS MARQUANTS :

Continuité du projet VECtoBrain (ayant reçu un financement par l'ANR en 2010).

CONSORTIUM ET COMPETENCES CLES :

- **Neurobiologie des Interactions Cellulaires et Neurophysiopathologie** (NICN, porteur du projet) : spécialiste des mécanismes cellulaires et moléculaires neuronaux.
- VECT-HORUS : société de biotechnologies spécialisée dans le développement de vecteurs permettant la distribution d'agents thérapeutiques ou d'imagerie dans le cerveau.
- SIMOPRO (CEA Saclay) : service d'Ingénierie Moléculaire des Protéines.
- UMR-S 1144 : laboratoire de Neuropsychopharmacologie des addictions.

Pourquoi s'adresser à Eurobiomed pour développer et financer ses projets de R&D ?

Depuis plus de 13 ans, EUROBIOMED accompagne l'innovation des entreprises par la R&D, depuis l'identification de partenaires académiques ou industriels, jusqu'au suivi des projets après leur financement. Ce sont ainsi 290 projets qui ont été labellisés et financés, représentant plus de 461 millions d'euros d'aides publiques pour des investissements de R&D dépassant le milliard d'euros.

En développant votre projet avec EUROBIOMED, vous augmentez vos chances d'obtenir un financement :

- **VOUS ACCEDEZ A UN COMITE D'EXPERTS METIERS DE LA FILIERE SANTE** pour tester votre projet, son intérêt technologique et sa faisabilité : le Conseil Stratégique de Projets (CSP)
- **VOUS VOUS APPUYEZ SUR L'ENGAGEMENT D'UNE EQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE** qui partage votre ambition
- **VOUS BÉNÉFICIEZ DE 13 ANS D'EXPERIENCES REUSSIES DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PROJETS** pour vous aider à le positionner, à trouver des sources de financement, à rédiger votre proposition
- **VOUS PROFITEZ D'UN SUIVI GLOBAL TOUT AU LONG DE LA VIE DE L'ENTREPRISE** pour vous aider à produire, à commercialiser, à trouver des fonds privés
- **VOUS RENFORCEZ LA VISIBILITÉ DE VOTRE PROJET ET DE VOTRE ENTREPRISE** pour être un acteur reconnu auprès de toute la filière santé, trouver de nouveaux partenaires et développer votre business

86

Un guide à destination des porteurs de projets est à la disposition des acteurs de la communauté académique, scientifique, institutionnelle et industrielle. qui collaborent ou souhaitent collaborer avec Eurobiomed.

Il présente l'accompagnement EUROBIOMED pour le montage et le suivi des projets de R&D, les procédures mises en place pour assurer un traitement équitable des dossiers ainsi que les critères de labellisation et d'évaluation des projets.

Un guide des financements publics pour l'innovation est à disposition des adhérents d'Eurobiomed.

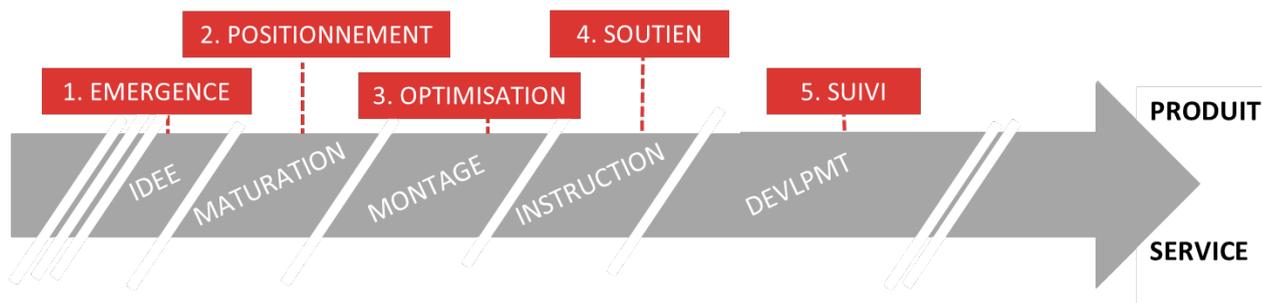
Il présente un panel de guichets de financements français et européens qui répondent aux besoins des acteurs de l'innovation en santé.

Tout type de projet de R&D est éligible à un accompagnement par le Pôle

Eurobiomed a une mission d'accompagnement à l'innovation des entreprises par la R&D, depuis l'identification de partenaires académiques ou industriels, jusqu'au suivi des projets après leur financement.

Notre objectif est de favoriser la mise en œuvre de projets partenariaux à visée industrielle.

Selon la maturité de votre projet et selon votre besoin, Eurobiomed peut vous accompagner sur votre projet innovant à différents niveaux



1. EMERGENCE

- Veille et informations sur les appels à projets
- Réunions et « rendez-vous projet » pour découvrir les appels à projets en cours
- Diagnostic personnalisé sur vos projets de R&D et éligibilité aux financements

2. POSITIONNEMENT

- Conseils sur le positionnement stratégique et compétitif du projet
- Identification du guichet de financement adéquat
- Aide à la recherche de partenaires
- Décryptage des attentes des financeurs et contacts privilégiés pour mieux orienter vos projets et valider leurs intérêts

3. OPTIMISATION

- Accompagnement et conseils sur le contenu et la structure du dossier
- Aide à la formalisation du dossier et relectures critiques, aide à la formalisation des présentations
- Validation du positionnement technique, marché et stratégique de votre projet par nos experts du CSP
- Recherche de financements alternatifs et/ou complémentaires

4. SOUTIEN

- Le Pôle est à vos côtés pour convaincre les financeurs publics du bien-fondé de votre projet
- Courrier de soutien argumenté et formalisation des présentations le cas échéant.

5. SUIVI

- Réunions annuelles de suivi organisées avec le pôle et les financeurs publics
- Communication et valorisation des résultats du projet après accord
- Mise en relation directe avec le service CellComp d'EUROBIOMED chargé de l'accompagnement global de l'entreprise

Cet accompagnement se concrétise par un contrat avec le porteur de projet ou le(s) partenaire(s) industriel(s) du territoire du pôle

Pour vous aider dans le montage et le financement de vos projets de R&D, contactez votre chargé de mission territorial ou l'équipe projet.

Contacts Projets au Pôle

Emmanuel LE BOUDER, Responsable innovation
emmanuel.lebouder@eurobiomed.org | 04.91.13.74.64

Morgane MILTGEN, Chargée de mission innovation
morgane.miltgen@eurobiomed.org | 04.91.13.74.67

Fabienne DE TONI COSTES, Chargée de mission innovation
f.de tonicostes@cancerbiosante.fr | 06.45.70.36.38

Eurobiomed – siège social

8 rue Sainte Barbe
13001 MARSEILLE
Tél 04.91.13.74.65
www.eurobiomed.org


est soutenu par

