

Présentation des projets financés au titre de l'édition 2010 du  
 Programme « Emergence de produits, technologies ou services à  
 fort potentiel de valorisation »

<b>ACRONYME et titre du projet</b>	<b>Page</b>
<b>3D +</b> – Technologie innovante pour la survie et le maintien des cellules souches en culture 3D .....	5
<b>AMADEUS</b> – Etude et fabrication d'Assemblages MembrAne électrodes par DEpôt plasma Direct sur membrane electrolyte haUteS performances. ....	7
<b>AMALYS</b> – Services Multimédia pour le maintien du lien social des séniors .....	9
<b>AMTHYX</b> – Composés anti-bactériens ciblant la thymidylate synthase alternative ThyX .....	11
<b>ANTIPARK</b> – Nouveaux composés neuroprotecteurs et neurorégénérateurs pour la maladie de Parkinson .....	13
<b>ANTITN</b> – Ciblage de l'antigène Tn par un anticorps monoclonal chimérique spécifique en immunothérapie des cancers de l'ovaire .....	16
<b>APANAGE</b> – Nouvelle génération de plasmas très haute densité à conditions opératoires étendues : chambre de gravure prototype .....	18
<b>BIOPLASMOSCOPE</b> – Microscopie plasmonique à haute résolution pour l'imagerie cellulaire .....	20
<b>CARBOTHIAMINE</b> – Kit de mesure en microplaques et analyseur en ligne de composés carboxyliques, thiols et amines.....	22
<b>CARDIF1</b> – Impact d'une nouvelle protéine dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire.....	24

<b>cDICE</b> – Développement d'un procédé à haut rendement pour la production de suspensions de capsules de taille, contenu et enveloppe contrôlés, par traversée d'une interface par une goutte sous force externe contrôlée .....	27
<b>CHEMO-NED</b> – Les chimiokines CXCL et pathologie néovasculaire de l'œil .....	29
<b>CoBiSS</b> – Spectromètre Compact à Échantillonnage Bidimensionnel .....	31
<b>CREATIVEPI</b> – Développement et évaluation d'un substrat composite pour les applications hautes fréquences de fortes puissances.....	34
<b>DMAT</b> – Déshydratation Mécanique Assistée Thermiquement .....	36
<b>EMiRisk</b> – Les microparticules endothéliales comme marqueur prédictif du risque cardiovasculaire .....	38
<b>Entropy</b> – Une solution logicielle pour la maîtrise énergétique des centres de données.....	40
<b>FIR-MED</b> – Capteur par fibre optique infra rouge pour analyse biologique in vivo et in-situ.....	42
<b>FluCure</b> – Nouvelle stratégie de lutte contre la grippe et la pneumonie grippale ...	44
<b>Green Lion®</b> – Une cellule Li-ion bipolaire de puissance pour des applications HEV .....	46
<b>HEPACLAMP</b> – Préparation et analyse in vivo de "mCD4-HS12", un glyco-conjugué de synthèse inhibiteur d'entrée du VIH.....	48
<b>HY-BIOPACS</b> – Senseur Hybride Bioélectronique du Pancréas endocrine (Criblage et Thérapie du Diabète) .....	50
<b>INNO-THER-RA</b> – Les dendrimères phosphorés : molécules innovantes pour le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde.....	52
<b>InSITubes</b> – Inspection non invasive de Surfaces Internes de Tubes.....	54
<b>IRMAS</b> – Dispositif Médical Implantable Résorbable à Mémoire de forme en Amidon .....	56
<b>LabInGlass</b> – Laboratoires sur puce en verre intégrant des nanocapteurs et une électronique embarquée .....	58
<b>LELIE</b> – Un logiciel intelligent d'aide au diagnostic de risques dans les procédures industrielles.....	60

<b>LIMINIB</b> – Analyse préclinique de l'efficacité thérapeutique d'un composé inhibiteur de la LIM kinase pour le traitement des cancers primaires et métastatiques .....	62
<b>LR17 peptide therapy in sepsis</b> – Evaluation préclinique d'une nouvelle thérapie peptidique innovante dans le traitement du sepsis .....	64
<b>LUTINFER</b> – Amélioration des techniques de procréation assistée par les phospholipases A2 : évaluation sur un modèle primate .....	66
<b>MAGIE</b> – Magnétomètre 3D intégré et son procédé de fabrication .....	68
<b>MATRI+</b> – Validation de nouvelles matrices poreuses composites pour la régénération osseuse dans des études pré-cliniques .....	70
<b>MECAGRAPH</b> – Production de graphène par ablation mécanique .....	72
<b>M-GBFC</b> – Biopile à Glucose sans Médiateur .....	74
<b>MPEC</b> – Technologie innovante, pour l'extraction jusqu'à la cristallisation de protéines membranaires fonctionnelles en solution.....	76
<b>NanoContactPrinter</b> – Nanotamponnage à haute résolution d'impression .....	78
<b>OAKTRACK</b> – Traçabilité ADN des bois de chêne de tonnellerie : espèce & origine géographique.....	80
<b>oculotransferrine</b> – Utilisation de la transferrine pour la thérapie oculaire .....	82
<b>OPTIVAC</b> – Développement d'une nouvelle technologie de vectorisation de molécules biologiquement actives: applications vaccinales, basées sur la délivrance d'antigène/adjuvant aux cellules dendritiques. ....	84
<b>PELICAN</b> – Perception, Localisation et Cartographie Radar pour les milieux Naturels .....	86
<b>PlasmoSC</b> – Optimisation et validation in vivo d'un nouveau type d'agent antipaludique.....	88
<b>RHEACTIF</b> – Rhéologie acoustique: Transfert vers l'industrie. Application aux fluides cosmétiques et bétons. ....	90
<b>RUBI-CLOCK</b> – Horloge compacte à atomes de rubidium basée sur le refroidissement en lumière isotrope.....	93
<b>S-Alive</b> – Suppléance au manque ou à l'absence de salive des patients traités par irradiation pour une tumeur des voies aériennes supérieures .....	95

<b>SCHISMAL</b> – 1,4-Naphtoquinones rédox pour cibler les parasites responsables du paludisme et de la schistosomiase .....	97
<b>Sensunique</b> – Optimisation d'un logiciel pour la rédaction de textes techniques de qualité : application-pilote au domaine de la santé.....	99
<b>Traouiero</b> – TRAduction: Outils Unifiés, Intégrables, Embarquables, et Ressources Opérationnelles .....	101
<b>Voltimagmicro</b> – Développement et commercialisation de microscopes optimales pour l'imagerie du potentiel de membrane.....	103
<b>WHATBONE</b> – Tissu adipeux autologue prélevé extemporanément et particules de phosphate de calcium biphasé pour la reconstruction des pertes de substance osseuse .....	105

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>3D + – Technologie innovante pour la survie et le maintien des cellules souches en culture 3D</b>
<b>Résumé</b>	<p>L'objectif de ce projet est la mise en place d'une technologie de culture innovante en microenvironnement 3D, supportant la prolifération et le développement de différents types cellulaires, plus particulièrement les cellules souches. La technique de culture tridimensionnelle (3D) offre un environnement de culture cellulaire beaucoup plus réaliste comparativement aux techniques de culture traditionnelle concernant notamment les caractéristiques, le comportement et la morphologie des cellules ou encore les interactions intercellulaires. Une collaboration effectuée avec l'équipe du Pr Didier Le Cerf (CNRS UMR 6270, Université de Rouen), a permis la mise en place d'une structure innovante par ses applications et possédant des propriétés intéressantes. Ce projet initié et dirigé par le Pr Jean-Pierre Vannier est actuellement porté au laboratoire par Elise Demange, doctorante, motivée par une création d'entreprise. L'Université de Rouen a déjà financé deux études pilotées par la cellule de valorisation : une étude de brevetabilité effectuée par le Cabinet Plasseraud et une étude de potentiel de valorisation et de positionnement réalisée par le cabinet Eurobiobiz. Il ressort de l'analyse d'antériorité qu'aucun des documents étudiés (publications, brevets, et demandes de brevets) ne décrit spécifiquement ni la méthode de préparation de l'hydrogel d'acide hyaluronique, ni la méthode de récupération des cellules (en particulier de cellules souches), dans l'hydrogel. Le dépôt de deux brevets est en cours de finalisation l'un portant sur la méthode de traitement de l'hydrogel d'acide hyaluronique avant mise en culture, et l'autre sur la méthode de récupération des cellules cultivées dans cette matrice. Ces deux dépôts seront européens et déposés en anglais début Juin 2010. La cellule de valorisation épaulera le Pr Jean-Pierre Vannier et Elise Demange dans les premières recherches de positionnement commercial. L'incubateur Seinari sera également sollicité et un dossier sera présenté en Janvier 2011 au Concours national d'aide à la création d'entreprise de technologies innovantes dans la catégorie Emergence. Ces soutiens devraient permettre de réaliser les études de positionnement et de faisabilité technico-économique nécessaires.</p>

<b>Partenaires</b>	Laboratoire Micro Environnement et Renouvellement Cellulaire Intégré (EA 3829 Université de Rouen (UR)) Laboratoire Polymères Biopolymères Surfaces (UMR 6270 CNRS Université de Rouen (UR)) Cellule de valorisation (Université de Rouen (UR))
<b>Coordinateur</b>	Jean-Pierre Vannier - Université de Rouen (UR) jean-pierre.vannier@univ-rouen.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	226902 €
<b>Début et durée</b>	- 24 mois
<b>Label pôle</b>	

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>AMADEUS – Etude et fabrication d’Assemblages MembrANE électrodes par DEpôt plasma Direct sur membrane electrolyte haUteS performances.</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le développement de nouvelles sources d’énergie performantes et propres (respectueuses de l’environnement) est un sujet d’une brûlante actualité. Le contexte actuel des piles à combustible se caractérise par la nécessité de faire une avancée significative dans la réduction des coûts de fabrication. Ceci nécessite en particulier de reconsidérer les technologies de fabrication associées à l’augmentation des performances et à la réduction des quantités de catalyseurs, la simplification de réalisation des assemblages membranes – électrodes (AME) : suppression de la technologie filtre – presse à chaud. Le choix proposé ici est de faire la preuve du concept de la technique de dépôt par pulvérisation plasma pour la réalisation de piles de type PEMFC (Proton Exchange Membrane Fuel Cell) avec des électrodes déposées directement sur membrane (CCM) en particulier, avec la membrane haute performance du CEA Le Ripault. Il faut aussi noter la nécessité nouvelle de travailler directement sur les AME, dans la mesure où les intégrateurs ne souhaitent plus acheter les éléments séparés de cœurs de pile mais bien et uniquement les AME complètes et validées. Cette situation favorise le développement proposé de CCM performantes et fiables répondant à des besoins dans des applications nomades et de moyenne puissance de type auxiliaire de puissance. Le GREMI, le LACCO et le MID ont produit des avancées significatives dans le domaine de la réduction des quantités de catalyseurs type platine dans les électrodes de PEMFC. Il faut en particulier noter l’obtention de performances en pile H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> de tout premier plan avec des quantités de 10 µgPt.cm<sup>-2</sup> par électrodes obtenues par pulvérisation plasma, conduisant à une performance de 20kW.gPt<sup>-1</sup>. De plus le CNRS et l’Université d’Orléans sont propriétaires d’un brevet (PCT/FR2006/051240 – FR 05/53668) actuellement en procédure de phase nationale, qui concerne le dépôt direct d’électrodes par plasma sur membrane (Demande européenne n° 06 842 051.2). Le CEA a, pour sa part, mis au point une membrane pour pile PEMFC de très grande qualité, elle-même faisant l’objet d’un dépôt de brevet (Brevet WO2009000779). La</p>

problématique actuelle consiste à rendre industrialisable la technologie de fabrication grande surface de cette membrane de sorte qu'elle puisse permettre la réalisation d'une pile PEMFC, en particulier autosupportée. Ces trois équipes souhaitent mettre en commun leur savoir-faire pour fiabiliser un assemblage membrane-électrodes compact (i.e. pouvant répondre à des besoins de miniaturisation), performants et robustes. Ce projet nécessite un travail d'optimisation et de fiabilisation tel que requis dans le programme ANR EMERGENCE. La valorisation envisagée repose sur le transfert de technologie vers un industriel du secteur et s'appuie sur une propriété intellectuelle forte existante et tirera avantage de la participation du MID Dreux Innovation qui permettra de valider le procédé développé sur de grandes surfaces. FIST SA apportera une attention particulière au travail effectué par le MID Dreux Innovation afin de permettre une valorisation d'éventuels résultats complémentaires qui seraient détenus en copropriété avec cette structure et d'intégrer ce dernier dans le processus de transfert.

**Partenaires**

Centre National de la Recherche Scientifique / Groupe de recherche sur l'énergétique des milieux ionisés (CNRS / GREMI)  
CEA Le ripault (CEA)  
LACCO (CNRS / LACCO)  
France Innovation Scientifique et Transfert (FIST sa)

**Coordinateur**

Pascal Brault - CNRS / GREMI  
Pascal.Brault@univ-orleans.fr

**Aide de l'ANR**

249908 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

# Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>AMALYS – Services Multimédia pour le maintien du lien social des séniors</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le vieillissement de la population est un sujet de préoccupation très fort en Europe. L'augmentation significative de l'espérance de vie conduit à se préoccuper de plus en plus de la qualité de vie des personnes âgées. Il y a un lien fort entre vieillissement et solitude. L'objectif du projet Amalys est d'amener à maturation une partie des six années de recherche et d'expérimentations réalisées par le laboratoire SID (Services Innovants pour personnes Dépendantes) de Télécom Bretagne. Le projet s'adresse aux personnes âgées et/ou dépendantes vivant en institution ou à domicile ; il veut leur offrir des services d'aide par l'image via le média privilégié aujourd'hui par cette population : la télévision. Amalys répondra : - au renforcement des liens intergénérationnels par le maintien des réseaux affectifs des seniors ; - à la compensation de la perte d'autonomie par le déploiement de solutions de communications entre personnes dépendantes et les aidants familiaux ou professionnels. Grâce à des développements technologiques élaborés autour d'un terminal décodeur TV numérique multi services opérant en simultané de la réception de programmes TNT, des services de type Web et de communication au protocole SIP, la solution proposée va beaucoup plus loin en termes de services personnalisables et intégrés dans le quotidien pour les patients (services de jeux, articles de quotidiens locaux, partages de photos,...) et les aidants (gestion de visites, aide à la décision, tableau de bord,...). Par ailleurs, de nouvelles modalités d'interactions (synthèse vocale, télécommande personnalisée, passerelles vers téléphones tactiles sous Android, etc.) ont été pensées dès l'origine pour favoriser l'acceptation des services par le plus grand nombre, les personnes dépendantes, leur famille ou amis mais également les aidants. Les principales briques technologiques du système ont été développées dans le cadre de projets antérieurs (T@pa, Companym@ges-AIPA) et validées lors d'expérimentations in-situ en maison de retraite depuis 2009. L'infrastructure technique doit maintenant être consolidée sur le plan des accès réseau, du stockage des données et de la palette de services. Enfin, la solution technique, doit être adaptée pour un déploiement à</p>

grande échelle au sein des domiciles des personnes âgées. La plateforme Amalys a vocation à être transférée, via un contrat de cession de licence de savoir-faire, à une future start-up (provisoirement baptisée Elderis – Elder's Interactive solution) qui sera accompagnée par l'incubateur de Télécom Bretagne à Rennes et dont la création est prévue dans le courant du premier semestre 2011.

**Partenaires**

Institut TELECOM/TELECOM Bretagne (TELECOM Bretagne)  
Institut Télécom/Télécom Bretagne (Télécom Bretagne  
Valorisation transfert)

**Coordinateur**

André Thépaut - TELECOM Bretagne  
andre.thepaut@telecom-bretagne.eu

**Aide de l'ANR**

206342,23 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>AMTHYX – Composés anti-bactériens ciblant la thymidylate synthase alternative ThyX</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le problème croissant des résistances contre les antibiotiques souligne le besoin urgent pour de nouvelles thérapies anti-infectieuses. Toutefois, le nombre de nouveaux composés antimicrobiens qui sont développés par l'industrie pharmaceutique ne suffira pas pour répondre aux besoins anticipés pour les années à venir. Par conséquent, des collaborations actives entre des laboratoires académiques et l'industrie pharmaceutique sont nécessaires afin de fournir des moyens efficaces pour le développement de nouvelles molécules destinées à des applications biomédicales. Le projet AMTHYX se concentre sur les protéines ThyX (découvertes par Partenaire 1) en tant que cibles anti-microbiennes. Ces enzymes essentielles forment une nouvelle famille de thymidylate synthases qui produisent du dTMP (thymidylate) en l'absence de la thymidylate synthase canonique ThyA, trouvée chez l'Homme. Des protéines ThyX sont nécessaires à la synthèse de l'ADN de novo dans un grand nombre de bactéries pathogènes pour l'Homme comme par ex. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Campylobacter jejuni</i> et des espèces de <i>Chlamydia</i> et <i>Borrelia</i>. De plus, ThyX ne partage pas de similitude de séquence ou de structure avec ThyA. Finalement, les protéines ThyX n'ont jamais été ciblées par des anti-microbiens. Le projet, composé de 4 partenaires incluant une structure de valorisation (INSERM Transfert), a pour but d'obtenir la preuve de concept de l'activité anti-microbienne des 1,4-naphthoquinones, qui agissent comme inhibiteurs efficaces et spécifiques des protéines ThyX. Des composés tête de séries ont été identifiés par le partenaire 1 en utilisant des protéines ThyX dans des tests de criblage basés sur l'activité. Ces composés inhibent la croissance d'un grand nombre de bactéries pathogènes exprimant des protéines ThyX, notamment <i>Helicobacter</i> et les espèces de <i>Mycobacterium</i>, sans affecter la croissance de <i>Escherichia coli</i> ou des lignées cellulaires humaines, qui utilisent la thymidylate synthase classique ThyA. Nous avons pour objectif d'optimiser l'inhibition in vitro et les propriétés pharmacocinétiques des composés tête de séries existants par la synthèse à façon de nouveaux dérivés (sous-traitance</p>

Roowan, voir Partenaire 1) et de valider leur efficacité in vivo en utilisant un modèle animal d'infection par *Helicobacter pylori*, déjà établi à l'Institut Pasteur (Partenaire 2). Nous prévoyons que l'activité antimicrobienne in vivo des inhibiteurs peut être optimisée par la conception de nouveaux composés qui se lient plus étroitement au site actif des protéines ThyX (Partenaires 3 et 1), et en modulant leurs propriétés physico-chimiques, afin d'obtenir une meilleure biodisponibilité. En parallèle, le centre de recherche Epicentre [Mbarara Université des Sciences et de la technologie (Ouganda)] permettra d'évaluer l'activité de ces inhibiteurs sur la croissance de *Mycobacterium tuberculosis*, isolée chez les patients. En cohérence avec le projet, une demande de brevet concernant l'utilisation des inhibiteurs de ThyX pour la prévention et / ou le traitement des infections bactériennes a été déposée par INSERM Transfert en avril 2010. Ce projet a le potentiel de fournir de nouveaux composés antimicrobiens, nécessaires pour répondre au problème croissant de la résistance aux antibiotiques, couramment observée dans les milieux cliniques. Notre objectif principal est de licencier nos molécules optimisées à l'industrie pharmaceutique, après avoir obtenu la preuve de concept en utilisant des modèles animaux, ce qui rendra l'inhibiteur éligible pour un développement préclinique.

**Partenaires**

Laboratoire of Optics and Biosciences (LOB)  
Unite Pathogénèse de *Helicobacter* (Institut Pasteur)  
IBBMC (Université Paris Sud)  
INSERM TRANSFERT

**Coordinateur**

Hannu MYLLYKALLIO - LOB  
hannu.mylykallio@polytechnique.edu

**Aide de l'ANR**

268684 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>ANTIPARK – Nouveaux composés neuroprotecteurs et neurorégénérateurs pour la maladie de Parkinson</b>
<b>Résumé</b>	<p>La maladie de Parkinson touche près de 150.000 personnes en France et environ 10.000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. C'est la 2e cause de handicap moteur après les accidents vasculaires cérébraux. La maladie de Parkinson se caractérise par la perte des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra pars compacta. Elle est déterminée au niveau clinique par des problèmes moteurs. A part quelques cas d'origine familiale la maladie de Parkinson est sporadique et due à des facteurs mal compris: un dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydant ou une déficience du protéasome sont des hypothèses souvent avancées pour expliquer au niveau moléculaire les dommages neuronaux. Les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent être transitoirement améliorés par des médicaments qui remplacent ou modifient le catabolisme du neurotransmetteur déficitaire, la dopamine. Cependant ces traitements sont incapables de ralentir la progression de la maladie et induisent souvent à longs termes des effets secondaires indésirables. De nouvelles thérapies sont nécessaires pour préserver les neurones dopaminergiques et stimuler leur activité et pour ralentir voire arrêter la progression de la maladie. Plusieurs neurotrophines impliquées dans le développement et la survie des neurones ont montré un effet de protection contre la mort cellulaire dans des modèles in vitro et in vivo de la maladie de Parkinson. Bien que l'effet bénéfique de l'administration de neurotrophines soit avéré leur utilisation est limitée car leur haut poids moléculaire et leur nature protéique sont responsables de leur courte demi-vie et de leur faible passage de la barrière hémato-encéphalique obligeant l'administration répétée intra-cérébrale. Nous proposons le développement de petites molécules ayant des effets similaires à celui de neurotrophines sans présenter leurs inconvénients pharmacologiques facilitant ainsi administration et compliance. Nous étudierons sur des modèles animaux de la maladie de Parkinson l'activité thérapeutique de composés de synthèse conçus et préparés au sein de l'équipe, ayant déjà démontré une activité à la fois neuroprotectrice et neurorégénérative in vitro sur des</p>

neurones dopaminergiques de mésencéphale d'embryons de rats et explorerons leurs mécanismes d'action en regardant l'activité mitochondriale et l'inhibition de la monoamine oxydase in vitro. L'étude in vivo de 3 chefs de file sera réalisée après administration par voie intra-péritonéale ou par voie orale à des souris contrôles et lésées au MPTP. Nous nous assurerons du passage de la barrière hémato-encéphalique des composés en détectant par spectrométrie de masse le composé actif dans le cerveau de souris traitées par le composé, en fonction de la voie d'administration. La méthode que nous utiliserons est une détection par CLHP-MS/MS qui permet une grande sensibilité et une parfaite spécificité puisque la détection ne s'intéressera qu'au composé recherché. La 2e étape du projet consistera à évaluer la présence du composé d'intérêt et son influence sur l'expression de messagers dans les différentes parties du cerveau des souris non lésées traitées après sacrifice, par imagerie en spectrométrie de masse via deux techniques complémentaires : l'imagerie MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) et l'imagerie TOF-SIMS (Time of Flight-Secondary Ion Mass Spectrometry) qui sont à l'heure actuelle en train de révolutionner l'imagerie via des approches originales, spécifiques, sensibles, adaptées à des gammes de masse variées. La 3e étape de nos travaux concernera l'étude par imagerie TEP (tomographie par émission de positons) de l'activité du composé actif sur des rats lésés par la 6-hydroxydopamine. En effet l'imagerie TEP permet de quantifier à l'échelle moléculaire des perturbations biochimiques in vivo de manière sensible et sélective. Son utilisation chez l'animal vivant, en particulier le rongeur, est actuellement en plein développement.

**Partenaires**

Laboratoire de Pharmacognosie-UMR8076-BioCIS (BioCIS)  
Laboratoire de thérapeutique expérimentale de la neurodégénérescence (CRICM)  
UMR Inserm U930 Imagerie et cerveau (U930)  
Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN-CNRS)  
France Innovation Scientifique et Transfert (FIST SA)

**Coordinateur**

Bruno FIGADERE - BioCIS  
bruno.figadere@u-psud.fr

**Aide de l'ANR**

382563 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle** Medicen

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>ANTITN – Ciblage de l’antigène Tn par un anticorps monoclonal chimérique spécifique en immunothérapie des cancers de l’ovaire</b>
<b>Résumé</b>	<p>Les anticorps monoclonaux (AcM) spécifiques des cellules tumorales ont une efficacité prouvée cliniquement en immunothérapie des cancers. Ces résultats encourageants incitent à développer d’autres AcM spécifiques de tumeur, surtout pour des cancers ayant un mauvais pronostic tel que le cancer de l’ovaire. Tn est un antigène glyco-peptidique (GalNac-O-Ser/Thréo) qui est exprimé dans les carcinomes du fait d’une dérégulation des processus de glycosylation. L’intérêt majeur de l’antigène Tn est de discriminer les cellules tumorales des cellules normales avec une grande sélectivité. Tn est fortement exprimé dans 90% des cancers ovariens, et est donc une cible de choix pour l’immunothérapie anti-cancéreuse par anticorps. Nous avons montré dans un travail préliminaire qu’un AcM chimérique spécifique de l’antigène Tn (Chi-Tn) inhibe la croissance tumorale en association au cyclophosphamide (CTX) dans un modèle de tumeur murine syngénique. Chi-Tn n’est pas directement toxique pour les cellules tumorales, mais agit via le système immunitaire par ADCC. Par ailleurs, nous avons montré que l’AcM Chi-Tn est internalisé dans les cellules tumorales, et que l’AcM Chi-Tn conjugué à la toxine saporine détruit les cellules tumorales in vitro. Notre objectif est de renforcer la preuve de concept de l’efficacité de cet AcM Chi-Tn dans des modèles de xénogreffes de tumeurs humaines ovariennes, qui est un pré-requis à la phase de développement clinique. Nous emploierons deux stratégies utilisant Chi-Tn comme drogue anti-tumorale: d’une part, nous utiliserons l’AcM Chi-Tn non couplé dans le but d’induire le rejet des cellules tumorales Tn positives par ADCC. D’autre part, nous utiliserons l’anticorps Chi-Tn comme vecteur de drogues cytotoxiques, afin de les diriger spécifiquement vers les cellules tumorales. Nous utiliserons deux types de modèles de xénogreffes ovariennes chez la souris Nude. Les xénogreffes de lignées seront réalisées à partir de lignées cellulaires tumorales humaines ovariennes Tn+. Les xénogreffes primaires seront obtenues à partir de fragments de tumeurs humaines primaires d’ovaire Tn+ transplantées directement chez la souris. Ces modèles sont déjà établis à l’Institut</p>

Curie. L'efficacité de l'AcM Chi-Tn non couplé en association à la CTX sera d'abord évaluée sur les xénogreffes de lignées ovariennes, puis sur les modèles de xénogreffes primaires. Nous rechercherons également dans ces xénogreffes une synergie de l'AcM Chi-Tn avec les autres drogues cytotoxiques utilisées dans le cancer de l'ovaire, le carboplatine et le paclitaxel. Cela permettra en cas de succès de proposer aux patients d'autres alternatives thérapeutiques. L'AcM Chi-Tn conjugué à la toxine saporine (Chi-Tn-Sap) sera utilisé afin d'établir la preuve de concept de l'efficacité de Chi-Tn comme vecteur de drogues cytotoxiques vers les tumeurs. L'effet anti-tumoral de Chi-Tn-Sap sera d'abord étudié in vitro sur les lignées ovariennes utilisées pour les xénogreffes de lignées et sur des cellules ovariennes fraîches issues d'ascites de patientes présentant un cancer de l'ovaire. Après évaluation de la dose maximale tolérée de Chi-Tn-Sap chez la souris in vivo, l'effet anti-tumoral sera déterminé dans les modèles de xénogreffes de lignées et de xénogreffes primaires d'ovaire. L'issue de ce projet est de trouver au moins une combinaison thérapeutique où l'AcM Chi-Tn montre un effet anti-tumoral statistiquement significatif dans l'un des modèles. Les résultats obtenus permettront de décider du lancement de la phase de développement clinique de cet anticorps, non couplé et/ou couplé à une drogue cytotoxique. Ce développement se fera en partenariat avec une compagnie pharmaceutique privée. Ce projet contribuera ainsi à apporter une(des) nouvelle(s) arme(s) thérapeutiques contre le cancer de l'ovaire.

**Partenaires** Institut Curie (IC)  
Institut Curie (IC-LIP)  
Institut Curie (IC-DBPI)

**Coordinateur** Sebastian AMIGORENA - IC  
sebastian.amigorena@curie.fr

**Aide de l'ANR** 372497 €

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle** Medicen

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>APANAGE – Nouvelle génération de plasmas très haute densité à conditions opératoires étendues : chambre de gravure prototype</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le projet APANAGE a pour objectif de valoriser des résultats récents de la recherche fondamentale obtenus dans le cadre du projet ANR blanc PLASMODIE (2006-2009) qui portait sur le développement de nouvelles sources plasma. Les performances obtenues en termes de densité plasma, d'étendue des conditions opératoires (pression, fréquence micro-onde, puissance micro-onde), et de possibilité d'extension d'échelle procurent à ces sources des avantages concurrentiels déterminants par rapport aux sources conventionnelles existantes (décharges capacitatives, plasmas inductifs) pour les traitements de surface (e.g. gravure). Toutefois, si les concepts à la base de cette nouvelle génération de sources plasma ont pu être complètement validés dans le cadre du projet PLASMODIE, des études complémentaires portant sur des développements technologiques sont indispensables pour aboutir à des produits et des procédés commercialisables. Pour parvenir à cet objectif de valorisation, le projet APANAGE propose donc de développer l'ensemble des solutions industrielles permettant d'aboutir à la réalisation d'une chambre de gravure plasma pouvant être installée, en substitution des chambres plasma existantes, sur les bâtis de gravure des laboratoires (recherche et R&amp;D) et des équipementiers, mineurs ou majeurs, de la microélectronique et des micro-nanotechnologies. Ce projet devrait pouvoir conduire au dépôt de nouveaux brevets (consolidation de la propriété intellectuelle), à des concessions de licences aux équipementiers intéressés, au renforcement de la start up Boreal Plasma créée en 2005, et à la mise en place de partenariats industriels renforcés ou nouveaux. Le projet APANAGE doit donc permettre de réaliser des percées technologiques importantes en termes de solutions industrielles et donc de proposer des produits compétitifs à plusieurs niveaux : 1) technologie plasma d'avant-garde offrant des performances supérieures aux technologies actuelles en termes de densité, d'extension d'échelle, de flexibilité ; 2) sources plasma élémentaires standardisées (pour toute configuration de chambres) ; 3) chambres plasma pour montage sur bases existantes ; 4) procédé de</p>

gravure profonde des polymères. Les résultats attendus concernent, d'une part, la réalisation d'une chambre plasma très haute densité ( $2 \times 10^{12}$  à  $4 \times 10^{12}$  cm<sup>-3</sup>) à partir de sources élémentaires optimisées, et, d'autre part, la mise au point d'un procédé de gravure profonde permettant d'exploiter ces performances pour des applications en microélectronique et nanotechnologies. Ces résultats permettront de conquérir des parts de marché dans le secteur des équipements plasma pour la microélectronique et les nanotechnologies.

**Partenaires**

Laboratoire de Physique Subatomique et de Cosmologie (LPSC)  
Floralis UJF-Filiale (Floralis)

**Coordinateur**

Ana Lacoste - LPSC  
ana.lacoste@ujf-grenoble.fr

**Aide de l'ANR**

249050 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

MINALOGIC

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>BIOPLASMOSCOPE – Microscopie plasmonique à haute résolution pour l'imagerie cellulaire</b>
<b>Résumé</b>	<p>Ce projet concerne une méthode d'imagerie d'objets biologiques basée sur la microscopie à plasmon de surface à haute résolution que nous appelons le BIOPLASMOSCOPE. L'imagerie microscopique d'objets biologiques en milieu liquide, d'échelles allant du nanomètre au micromètre est une question fondamentale de la recherche en biologie moléculaire. La plupart des approches qui ont été engagées dans les décades passées sont intrusives, et requièrent souvent le marquage des composants par des fluorophores, qui ne sont pas photostables. En outre ces marqueurs peuvent altérer la structure moléculaire des complexes biologiques sur lesquels ils sont fixés. La gamme d'échelles permises par ces microscopies de fluorescence sont souvent limitées, elles sont surtout utilisées pour détecter la présence et/ou la colocalisation de différent éléments moléculaires dans un milieu cellulaire, par la comparaison de leur signature de fluorescence. Nous proposons une approche différente. Grâce à notre expertise de la microscopie plasmonique, acquise tant expérimentalement que théoriquement, par la construction d'un appareil original appelé initialement le microscope plasmonique à balayage, nous proposons d'étendre les capacités de ce microscope pour l'imagerie et la détection d'objets de tailles nanométriques à des tailles micrométriques, de la gamme visible à la gamme infra-rouge. Ce type de microscope est complètement original, et pour le développer nous faisons tant un effort de recherche fondamentale qu'un effort dans les applications de ce microscope. Ce projet est divisé en deux taches complémentaires. D'une part la construction d'un prototype commercial qui tire avantage des deux montages de laboratoire que nous avons construits dans les cinq années précédentes au laboratoire Joliot Curie de l'ENSL. Le cahier des charges pour la construction de cet appareil sera élaboré à partir des discussions que nous avons avec des concepteurs industriels d'une part et des chercheurs d'autre part pour répondre à la demande technique, commercial et scientifique. Ce prototype permettra aussi d'accroître notre impact auprès des industriels, et nous permettra de construire des contrats de license sur cette technologie de façon efficace. D'un autre</p>

coté, nous travaillerons activement avec la structure de valorisation (ENS Lyon et LST) pour étendre notre liste d'entreprises et de laboratoires nationaux et internationaux pour définir une voie de prospection commerciale pour le développement de cette technique dans les quatre prochaines années. Nous travaillerons aussi avec la structure de valorisation pour transférer notre expertise, pour protéger notre invention, pour identifier les risques et promouvoir l'originalité et l'attractivité du BIOPLASMOSCOPE. Ces deux tâches demandent des compétences complémentaires et l'ENS Lyon (TTO) et l'Université de Lyon (LST) nous apportent un environnement très favorable pour la réussite d'un tel projet. En particulier, cela présuppose une forte interaction entre les scientifiques, chercheurs et les personnes en charge de la valorisation. Le fait que tous les participants de ce projet ont déjà travaillé ensemble dans les quatre dernières années est un atout fort de ce projet et une garantie pour son succès futur.

**Partenaires** Laboratoire Joliot Curie (USR3010)  
Service de valorisation (ENS Lyon)

**Coordinateur** Françoise ARGOUL - USR3010  
francoise.argoul@ens-lyon.fr

**Aide de l'ANR** 280800 €

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>CARBOTHIOLAMINE – Kit de mesure en microplaques et analyseur en ligne de composés carboxyliques, thiols et amines</b>
<b>Résumé</b>	<p>La détermination des acides gras volatils (AGV), des composés thiols et des composés aminés dans des matrices environnementales ou biologiques imposent des techniques de pré-traitement d'échantillons (extraction par exemple) et des techniques d'analyses longues, coûteuses et non adaptées à des mesures sur site. Or la détermination de certaines de ces fonctions chimiques peut nécessiter leur mesure sur site ou en continu : - la détermination des AGV est souvent rendue nécessaire dans de nombreux procédés de fermentation industriels (stations d'épuration d'eaux usées, de traitement des boues résiduaires, centres d'enfouissement techniques avec récupération d'énergie sous forme de biogaz, industries agro-alimentaires...). Le suivi des AGV permet par exemple de contrôler l'efficacité de la méthanisation : en effet la digestion anaérobie est inhibée par la présence d'AGV en trop grande quantité. - la détermination des composés thiols mais également de H<sub>2</sub>S et des sulfures peut se révéler intéressante sur site dans les stations d'épuration d'eaux usées (problèmes d'odeurs, contrôle des procédés biologiques et notamment du stress oxydatif, et maîtrise de la corrosion), mais aussi dans les réseaux d'assainissement (toxicité aiguë de H<sub>2</sub>S) ; - la détermination des amines intéresse plus particulièrement le domaine de la santé (analyse de fluides biologiques), mais également la microbiologie des sols. De plus, le suivi de ces groupements fonctionnels présente également un intérêt certain dans le domaine de la recherche environnementale : aide à l'établissement de modèles prédictifs pour les études d'impact de l'épandage de boues urbaines, d'utilisation raisonnée d'agents fertilisants en agriculture, de phytoremédiation des sols, ... et mise à disposition d'un outil d'aide à la décision pour une gestion durable de la qualité des eaux et des sols. L'objectif de ce projet de recherche est de contribuer à renforcer le développement d'une méthode analytique simple, fiable et robuste pour l'analyse de ces trois fonctions d'intérêt écologique, environnemental et sanitaire de premier ordre. Une première procédure analytique a déjà été développée et validée, reposant sur une réaction de dérivatation des</p>

fonctions ciblées (AGV, amines et thiols) avec des sondes chimiques fluorescentes permettant leur détermination par mesure spectrofluorimétrique. Il est maintenant nécessaire de compléter la validation de cette méthode, de l'adapter au composé H<sub>2</sub>S et aux sulfures et de formaliser des prototypes, permettant à terme de proposer cette procédure analytique sous deux formats : i) des kits microplaques prêts-à-l'emploi pour une analyse en laboratoire ; ii) un analyseur en ligne pour le suivi sur site (notamment industriel).

**Partenaires**

LABORATOIRE CHIMIE PROVENCE (LCP)  
Association de gestion du dispositif Valorpaca (VALORPACA)

**Coordinateur**

BRUNO COULOMB - LCP  
bruno.coulomb@univ-provence.fr

**Aide de l'ANR**

185510 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

Risques (ex Gestion des risques et vulnérabilité des territoires)  
EAU

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>CARDIF1 – Impact d’une nouvelle protéine dans l’évaluation du risque cardio-vasculaire</b>
<b>Résumé</b>	<p>Les concentrations plasmatiques du HDL-Cholestérol (HDL-C) et de sa protéine majoritaire, l’apolipoprotéine (Apo) A-I sont fortement inversement associées au risque cardiovasculaire, ce qui a conduit au concept qu’une thérapie visant à augmenter les taux circulants de HDL-C pourrait protéger des maladies cardiovasculaires. Cet effet protecteur des lipoprotéines HDL vis-à-vis de l’athérogénèse est principalement attribué à leur rôle dans la voie dite de ‘Transport Retour de Cholestérol’ (TRC), au sein de laquelle les HDL ramènent le cholestérol en excès des tissus vers le foie, pour y être ensuite éliminé dans la sécrétion biliaire. L’échec récent des essais thérapeutiques portant sur le Torcetrapid, un inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), capable d’augmenter de façon substantielle les taux circulants de HDL-C, a mis en avant le fait que la capacité des HDL à promouvoir le RCT peut se dissocier de leur taux circulants. Ainsi, l’existence de tests capables de mesurer la fonction des HDL et/ou l’efficacité du RCT et la validation de ces tests dans la prédiction du risque cardiovasculaire et le choix d’une réponse thérapeutique adaptée constitueraient à l’heure actuelle un outil de grand intérêt pour les cliniciens, chercheurs et chimistes de l’industrie pharmaceutique. Dans ce contexte, nous avons identifié une nouvelle voie d’endocytose hépatique des HDL, dépendante d’une F1-ATPase de surface, comme étant capable de promouvoir la dernière étape du TRC (c’est-à-dire, le catabolisme hépatique du HDL-C). De plus, nous avons récemment mis en évidence que l’inhibiteur naturel IF1 de la F1-ATPase, classiquement connu pour être exprimé dans la mitochondrie, est également présent dans la circulation sanguine chez l’homme et la souris. Etant donné que nos travaux précédents ont mis en évidence que l’ajout d’IF1 recombinant pouvait inhiber la voie F1-ATPase d’endocytose des HDL sur des hépatocytes et sur des foies de rats perfusés, nous émettons ici l’hypothèse que la forme circulante endogène d’IF1 pourrait constitutivement moduler le catabolisme hépatique des HDL et que sa quantification dans le sérum humain pourrait être utile dans la prédiction du risque cardiovasculaire et le choix d’une</p>

réponse thérapeutique adaptée. Cette hypothèse a été partiellement confirmée par nos résultats préliminaires qui ont mis en évidence dans une cohorte de 275 sujets masculins, provenant d'une enquête de population régionale, une association positive significative entre les taux d'IF1 et les concentrations de HDL-cholestérol et d'ApoA-I. C'est dans le contexte de ces observations, intéressant l'évaluation bio-clinique de la voie métabolique que nous avons mise à jour, que se déclinent les objectifs de ce programme. 1°) Explorer l'implication éventuelle d'IF1 dans le risque cardio-vasculaire, par la mesure des taux d'IF1 dans une cohorte de patients ayant présenté un événement coronarien documenté par angiographie (effectif 800). La distribution des taux d'IF1 sera comparée entre cette cohorte de patients et la population régionale. 2°) Développer des outils pour moduler l'expression et/ou l'activité de la protéine IF1 et explorer leurs impacts dans des modèles d'athérogénèse expérimentale. Cette étape sera orientée en fonction des avancées de l'étape 1°) et elle visera à valider l'implication de IF1 dans le TCR. 3°) Développer et standardiser l'immuno-dosage d'IF1 afin de le rendre ultérieurement disponible dans des stratégies complémentaires d'évaluation du risque cardio-vasculaire chez les patients à risque. Sur le plan diagnostic ou de médecine préventive, notre découverte d'une protéine IF1 sérique dont le taux est corrélé à celui des HDL pourrait donc s'inscrire dans cette stratégie d'exploration. Sur le plan thérapeutique, ce projet pourrait apporter un outil supplémentaire dans l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques visant à augmenter les niveaux plasmatiques de HDL-cholestérol.

#### **Partenaires**

Equipe Avenir "F1-ATPase : adressage d'une protéine mitochondriale à la surface cellulaire et rôle dans le métabolisme du cholestérol" (INSERM U563)  
INSERM Transfert - Affaires scientifiques (INSERM Transfert)  
Equipe "Epidémiologie de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires : facteurs de risque et prise en charge par la population" (INSERM U558)  
Equipe "Laboratoire de Recherche sur les Obésités" (INSERM U858)

#### **Coordinateur**

Laurent Martinez - INSERM U1048  
laurent.martinez@inserm.fr

#### **Aide de l'ANR**

274378 €

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	cDICE – Développement d'un procédé à haut rendement pour la production de suspensions de capsules de taille, contenu et enveloppe contrôlés, par traversée d'une interface par une goutte sous force externe contrôlée
<b>Résumé</b>	<p>Le but du projet est de valider la preuve de principe d'un nouveau procédé pour la production de suspensions capsules dont la coque est contrôlée en taille et composition. Jusqu'ici, la preuve de principe a été démontrée pour une classe particulière de capsules, les vésicules (également appelées la liposome) dont la coque est constituée d'une bicouche de lipides ou d'agents tensio-actifs. Des solutions aqueuses très diverses ont été encapsulées (protéines dans un tampon à haute force ionique, tampon à forte osmolarité, solutions visqueuses, globules rouges, solutions d'ADN, colloïdes micrométriques...) . Les vésicules peuvent être ainsi produites sur une gamme de taille de 10 à 100 microns avec une distribution de taille étroite, c'est à dire un écart type sur la moyenne inférieur à 10%. Une demande de brevet a été soumise en juillet 2009 et est en cours d'évaluation. Le processus que nous avons inventé est basé sur la production continue de gouttelettes dont le passage au travers d'une interface recouverte de molécules tensio-actives (lipides) est forcé. Le passage de l'interface est crucial car il gouverne la stabilité et la composition de la coque. La production de capsules est un champ en pleine explosion pour lequel les besoins sont énormes, mais où chaque application exige une solution souvent très spécifique. Parmi les avantages de notre processus, basés sur le contrôle des forces physiques mises en jeu, il y a le rendement élevé, mais également sa polyvalence et sa robustesse : il devrait être possible de l'étendre à d'autre type de la coque. D'un point de vue technique et scientifique, le but du projet est premièrement d'améliorer le procédé de production de vésicule, deuxièmement, l'adapter à la production de capsules de diverse composition et enfin en effectuer un 'scaling up'. D'un point de vue purement scientifique, le défi est de mieux comprendre la balance entre les forces inertielles et capillaires dans le mécanisme de passage de l'interface par la goutte. La cinétique d'adsorption des amphiphiles à l'interfaces est</p>

également un paramètre critique. Notre procédé a l'avantage dans le cadre d'une application industrielle d'avoir un haut rendement, d'être peu coûteux, facile à mettre en application pour une production de masse. Notre but est de développer et d'exploiter le vaste potentiel de notre technologie en travaillant conjointement avec des acteurs économiques identifiés dans les domaines d'applications où notre technologie pourrait représenter une percée : cosmétiques, encapsulation, libération contrôlée de substances actives, vectorisation, industries agroalimentaire, pharmaceutique, chimique et, sang artificiel et porteur de l'oxygène, calibrage pour les analyseurs médicaux. Les premières démarches de valorisation seront de concéder une licence d'exploitation sur la demande de brevet aux acteurs industriels nationaux et/ou internationaux identifiés. Le financement de ce projet permettra de mettre en oeuvre et d'appliquer le procédé immédiatement et facilement dans le secteur industriel. Nous envisageons également d'améliorer la technologie sur des applications spécifiques en développant des collaborations et partenariats avec des industriels. Des demandes complémentaires de brevet pourraient alors être déposées, renforçant la propriété industrielle existante.

**Partenaires**

Laboratoire des Verres Colloïdes et Nanomatériaux (LCVN)  
France Innovation Scientifique et Transfert (FIST SA)

**Coordinateur**

gladys massiera - LCVN  
massiera@lcvn.univ-montp2.fr

**Aide de l'ANR**

275652 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

EuroBioMed (ex ORPHEME)

## Programme Emergence

Edition 2010

Titre du projet	CHEMO-NED – Les chimiokines CXC et pathologie néovasculaire de l’œil
<b>Résumé</b>	<p>L'inhibition de l'angiogenèse a donné des résultats spectaculaire dans différentes études cliniques en cancérologie et est entré en pratique clinique. Un autre domaine dans lequel l'angiogenèse joue un rôle primordial concerne les maladies néovasculaires de l'oeil. La plupart des stratégies d'inhibition de l'angiogenèse sont basées sur l'inhibition du VEGF. est sont couteuses (cf Lucentis). Ils sont, par ailleurs, d'une efficacité limitée après l'utilisation prolongée. I y a donc besoin de traitement moins couteux et efficace pour ces pathologies. Nous proposons un projet qui vise à valider l'utilisation des mutants des chimiokines CXC et de leur fragments pour le traitement des maladies néovasculaires de l'oeil. Ces chimiokines sont des régulateurs importants et jouent un rôle dans le développement, dans l'inflammation, dans le SIDA et le cancer. Des chimiokines angiostatiques sont des facteurs importants du développement tumoral et de la formation des métastases. La surexpression de CXCL4 ou de l'IP10 inhibe la progression tumorale et la formation des métastases. Le laboratoire du partenaire 1 (Bikfalvi) a significativement contribué dans l'étude de CXCL4 et a montré un certain nombre de propriétés originales de cste famille de molécules. Nous évaluerons dans ce projet des mutants de la chimiokine CXCL4 (CXCL4-Ms) dans des modèles néovasculaires de pathologies oculaires en utilisant différents systèmes d'administration (injection intraoculaire et électroporation). Par ailleurs, nous validerons nos anticorps spécifiques dirigés contre CXCL4 et une forme alternative de CXCL4 appelée CXCL4L1 dans des modèles de pathologies néovasculaires oculaires et dans des échantillons de patients. Le projet a des objectifs et tâches suivantes: Tâche 1 : L'étude de l'efficacité thérapeutique de CXCL4-Ms et fragments dans des modèles de pathologie néovasculaires de l'oeil Tâche 2 : L'étude du mécanismes d'action des CXCL4-Ms par une étude de la signalisation cellulaire Tâche 3 : La validation de l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques pour CXCL4 ou CXCL4L1 dans les pathologies néovasculaires de l'oeil Le projet associe deux équipes ayant des compétences complémentaires. Partenaire 1 (Bikfalvi) est un expert dans le domaine de</p>

l'angiogenèse et travaille depuis longtemps sur les chimiokines angiostatiques. Partenaire 2 (Behar-Cohen) est un expert dans la recherche sur des maladies oculaires et travaille depuis longtemps sur les maladies néovasculaires de l'oeil et sur l'innovation thérapeutique. Le projet bénéficie d'une protection intellectuelle adéquate qui est gérée par l'INSERM transfert (partenaire 3). A l'issue de ce projet, une start-up devrait être créé pour valoriser ces résultats. Si nécessaire, un co-développement peut être envisagé avec un laboratoire privé existant pour une partie de l'innovation générée par ce projet.

**Partenaires** Laboratoire des Mécanismes moléculaires de l'Angiogenèse (INSERM U920)  
HISTOPATHOLOGIE DES MALADIES OCULAIRES :  
INNOVATIONS THERAPEUTIQUES (INSERM U872)  
Inserm Transfert (IT)

**Coordinateur** Andreas BIKFALVI - INSERM U920  
a.bikfalvi@angio.u-bordeaux1.fr

**Aide de l'ANR** 359259 €

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle** Prod'Innov

# Programme Emergence

Edition 2010

Titre du projet	CoBiSS – Spectromètre Compact à Échantillonnage Bidimensionnel
<b>Résumé</b>	<p>Les systèmes d'analyses spectrales dans le visible et l'infrarouge utilisent pour la plus part des spectromètres à transformée de Fourier (STF). Les technologies utilisées ne permettent pas, malgré les nombreuses évolutions, d'obtenir des systèmes compacts et robustes. Ce fait est lié à la nécessité d'utiliser des éléments mobiles. Par ailleurs, les fabricants de STF proposent des dispositifs encombrants particulièrement dans le proche et moyen infrarouge. Depuis plus de cinq ans l'UTT et l'UJF sont impliqués dans la conception et le développement d'un tout nouveau type de STF basé sur une détection en champ proche d'une onde stationnaire en optique intégrée (Brevet :WO2007017588) et en optique libre (CoBiSS:Brevet WO2009127794). Ces deux technologies innovantes permettent une mesure parallèle du spectre sans à avoir recours à des éléments mobiles ce qui permet de proposer des systèmes compacts et à encombrement réduit. Par rapport aux technologies existantes, le CoBiss (Compact Bidimensional Sampling Spectrometer) offre un excellent compromis entre la taille du spectromètre et ses performances en résolution et en bande spectrale. Cet avantage est lié au principe même de son fonctionnement c'est-à-dire un échantillonnage bidimensionnel en champ proche de l'interférogramme. Cette nouvelle technique innovante est rendue possible grâce à un savoir faire du LNIO dans les domaines de la nanostructuration de surface et des techniques de champ proche. L'échantillonnage est réalisé en utilisant un réseau 2D de nanostructures placé dans la partie évanescence de l'onde stationnaire afin d'en extraire, par diffusion, une petite partie. En inclinant le réseau de nanostructures par rapport aux lignes d'interférences d'un angle bien précis, on s'affranchit de la limite sur la fréquence d'échantillonnage imposée par la taille des pixels des détecteurs. Notre technologie est la seule à disposer de cet avantage sur le marché des STF basés sur un principe interférométrique. Des études menées dans le cadre d'une aide à l'innovation d'OSEO (2009) nous a permis de valider la faisabilité technique de notre concept d'échantillonnage bidimensionnel. Nous avons aussi démontré d'excellentes performances : une large bande spectrale d'analyse jusqu'à</p>

380 nm, limitée par la taille des nanostructures de 80nm, et une résolution de 1.6nm à 780nm essentiellement limitée par la longueur maximale de 180µm du réseau 2D de nanostructures. Rappelons toutefois que CoBiss n'a pas de limites intrinsèques au niveau de la résolution spectrale puisque celle-ci ne dépend que de la longueur de l'interférogramme échantillonné. Le LNIO et le LTM sont tous deux impliqués dans les problématiques de structuration de surfaces à grandes échelles (>1×1mm<sup>2</sup>) et où plusieurs techniques sont envisagées : lithographie électronique, holographie (LNIO) et nanoimprint (LTM). Nous développerons dans le programme la technique de nanoimprint qui est bien adaptée aux applications industrielles. Un autre aspect majeur de notre programme concerne le design et de dimensionnement de CoBiss en vue d'applications spécifiques. Cela nécessitera le développement de codes de simulations (FDTD, RCWA, Green) pour une meilleure compréhension des mécanismes d'interactions entre l'onde évanescente et les nanostructures (section efficace, diagramme de rayonnement). Un microscope interférométrique sera monté pour caractériser expérimentalement la section efficace de diffusion et le diagramme de rayonnement pour différentes tailles, formes et natures des nanostructures. Un dernier aspect du programme concerne le traitement de signal permettant d'optimiser la reconstruction du spectre par transformée de Fourier. Nous avons montré que le spectre obtenu dépend fortement de l'alignement relatif entre le réseau 2D de nanostructures et les lignes d'interférences. Des algorithmes intelligents seront adaptés par le LM2S et des alternatives à la TF seront investiguées (techniques de traitement d'antennes).

**Partenaires**

Université de Technologie de Troyes / Institut Charles Delaunay (UTT / ICD)  
Laboratoire des Technologies de la Micro-électronique  
Université Joseph Fourier  
Université de Technologie de Troyes/ Direction de la Valorisation et des Partenariats Industriels (DVPI)

**Coordinateur**

yassine hadjar - UTT / ICD /LNIO  
yassine.hadjar@utt.fr

**Aide de l'ANR**

337183 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

MINALOGIC Materialia (ex MIPI matériaux innovants et produits intelligents)

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>CREATIVEPI – Développement et évaluation d'un substrat composite pour les applications hautes fréquences de fortes puissances</b>
<b>Résumé</b>	<p>Les technologies grand gap, et particulièrement le nitrure de gallium (GaN) introduisent de nouvelles potentialités dans le paysage de l'électronique de puissance et des hyperfréquences pour les composants utilisés dans les systèmes de communication ou de géo localisation, grâce à des qualités intrinsèques supérieures aux technologies silicium et III-V conventionnelles. L'évolution rapide de la technologie GaN durant la dernière décennie est due aux progrès importants réalisés sur les techniques de croissance, l'amélioration des matériaux, et la conception de nouveaux dispositifs. Aujourd'hui, le transfert des laboratoires vers les fonderies est d'ores et déjà engagé (Cree GaN/SiC par MOCVD), mais le marché du GaN ne dévoilera son véritable potentiel que lorsque les coûts de production seront réduits et lorsque la technologie sera parfaitement fiabilisée pour les applications visées. La filière GaN deviendra alors un acteur majeur de l'électronique en offrant de nouvelles solutions, et en révolutionnant les architectures traditionnelles. La faible disponibilité et le coût élevé des substrats en nitrure de gallium massif ont donc conduit les fabricants de composants en GaN à utiliser d'autres supports de croissance tels que le carbure de silicium (SiC) ou le saphir. Ces deux alternatives ont servi de base pour la production de dispositifs innombrables, mais dans tous les cas, des couches tampons ont dû être insérées dans la structure afin de compenser des désaccords de maille ainsi que des coefficients de dilatation thermique très différents. La production industrielle des dispositifs GaN est ainsi actuellement réalisée sur ces types de substrat mais, ils s'avèrent coûteux et ne sont pas disponibles dans des diamètres supérieurs ou égaux à 6-pouces. Le substrat composite (i.e. constitué d'une couche tampon déposé un substrat bas coût et de grand diamètre) a été identifié comme étant une des solutions pour s'affranchir de ces limitations. Il répond de plus aux exigences de coût (augmentation de la surface utile) et de normalisation de l'industrie des matériaux semi-conducteurs composés (accès aux outils de manutention automatisés), tout en ouvrant la voie à une intégration aux architectures</p>

"system on chip". Le projet CREATIVEPI a pour objectif de développer et valider un substrat composite couches minces Si/AlN de faible coût et de diamètre 2-pouces (6" en phase de dissémination) destiné à combler le fossé existant entre le silicium monocristallin dédié à des applications à basses performances et à moindre coût et les matériaux semiconducteurs composés réservés à des applications à hautes performances et actuellement utilisé comme substrats de départ pour les dispositifs III-N. Ce programme permettra de démontrer que les nouveaux substrats composites AlN-CSOS (Compound semiconductor on silicon) sont compatibles avec la croissance de structures III-N de qualité tout en étant beaucoup moins coûteux que les substrats actuels. Le consortium est constitué de trois laboratoires CNRS reconnus dans le domaine des matériaux pour les circuits RF de puissance, l'IMN pour l'élaboration des substrats composites Si/AlN, le CRHEA pour la réalisation des hétérostructures GaN et l'IEMN pour la qualification des films de GaN obtenus via la fabrication et caractérisation de démonstrateurs. Dans le cadre du projet, des dispositifs HEMT et LED seront réalisés sur les substrats Si/AlN afin de permettre une comparaison avec l'état-de-l'art et de valider ainsi toutes les étapes technologiques. Une politique de maîtrise de la dissémination sera méthodiquement appliquée afin d'éviter toute violation de propriété intellectuelle. La valorisation des résultats se fera préférentiellement par la création d'une spin-off dédiée à la production de substrats AlN-CSOS. Néanmoins, la cession de licence à une société du secteur (par ex. Soitec, IQE, etc.) ou à un groupe industriel (par ex. Saint-Gobain, Sumitomo, etc.) sera aussi prise en considération.

**Partenaires**

Institut des Matériaux Jean Rouxel (IMN)  
Institut d'Electronique de Microélectronique et de Nanotechnologie (IEMN (CNRS))  
centre de recherches sur l'hétéroépitaxie et ses applications (Crhea)  
France Innovation Scientifique et Transfert (FIST)

**Coordinateur**

Abdou DJOUADI - IMN  
Abdou.Djouadi@cncrs-imn.fr

**Aide de l'ANR**

260884 €

**Début et durée**

- 18 mois

**Label pôle**

# Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>DMAT – Déshydratation Mécanique Assistée Thermiquement</b>
<b>Résumé</b>	<p>Dans un contexte où l'utilisation des ressources renouvelables comme matière première alternative pour la production d'énergie, de produits chimiques et de matériaux doit passer de quelques pourcents à plus de 20%, la biomasse verte (luzerne, trèfle, herbe...) est une ressource de premier plan, disponible en abondance, présentant une productivité par hectare élevée et une bonne compatibilité avec la production agricole. Pour maximiser la valeur dérivée de ces matériaux, un fractionnement mécanique préalable est incontournable. Cette opération vise à séparer une fraction liquide, riche en éléments nutritifs, pigments etc., d'une fraction solide riche en fibres. Les deux fractions ont une valeur économique : le jus est une matière première pour la production de protéines, de produits chimiques de base ou de biogaz alors que le tourteau peut être utilisé directement comme fourrage, transformé après séchage thermique en granulés pour l'alimentation animale ou en combustible solide. Jusqu'ici, l'économie des bioraffineries dépendait fortement de la valeur ajoutée au tourteau, la valorisation de la fraction liquide n'aboutissant qu'à de rares produits de spécialité. La mise en œuvre du concept de bioraffinerie, avec la production simultanée de plusieurs produits et en particulier des briques chimiques, devrait améliorer significativement la viabilité économique de ces unités. Dans le futur, la valeur dérivée de la biomasse devrait provenir pour l'essentiel du jus vert extrait. Le fractionnement mécanique du végétal sera donc une opération clé dans les futures bioraffineries. Une meilleure séparation permettra d'accroître la masse de jus vert extrait, et, par voie de conséquences, de réduire la consommation énergétique et l'impact environnemental de la filière de valorisation par voie sèche de la fraction solide à moindre valeur ajoutée. L'intensification des procédés de déshydratation mécanique peut prendre plusieurs formes : application simultanée d'un champ électrique pulsé, superposition d'ultrasons ou apport de chaleur. Cette dernière voie semble la plus prometteuse : elle permet de séparer jusqu'à 75-80% du liquide intrinsèquement présent dans le matériau, contre 55% avec les procédés conventionnels, avec une consommation</p>

énergétique faible (au maximum 1/6 de la consommation énergétique des sècheurs thermiques). Une des technologies proposées, le procédé DMAT, consiste à coupler une compression mécanique avec un apport de chaleur modéré par l'intermédiaire des parois du dispositif de déshydratation. Le projet DMAT réunit le centre RAPSODEE de l'Ecole des Mines d'Albi-Carmaux (FRE 3213) et INRA Transfert, société de conseil en management de projets et de valorisation des technologies innovantes. Ce projet de recherche industriel de 24 mois se donne comme objectifs scientifiques et techniques : (1) de réaliser un prototype à une échelle pré-industrielle du procédé de déshydratation mécanique assistée thermique développé par le centre RAPSODEE ; (2) d'optimiser les conditions opératoires pour maximiser la teneur en matière sèche du tourteau pressé tout en préservant la qualité du jus extrait ; (3) de valider un modèle simple du prototype, qui puisse être utilisé pour l'extrapolation du procédé à l'échelle industrielle ; (4) d'évaluer les gains énergétiques et économiques lorsque le procédé DMAT, extrapolé à l'échelle industrielle, est mis en œuvre dans une bioraffinerie végétale. L'ensemble de ces résultats doivent permettre, à l'issue du projet, de mettre en place une collaboration de validation industrielle avec une société utilisatrice finale et/ou un équipementier, en vue de la concession de licences d'exploitation du brevet existant.

**Partenaires**

Centre de Recherche d'Albi en Génie des Procédés des Solides Divisés, de l'Energie et de l'Environnement (EMAC - Centre RAPSODEE)  
INRA Transfert (IT)

**Coordinateur**

Patricia ARLABOSSE - EMAC - Centre RAPSODEE  
patricia.arlabosse@mines-albi.fr

**Aide de l'ANR**

258145 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label p le**

AGRIMIP INNOVATION

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>EMiRisk – Les microparticules endothéliales comme marqueur prédictif du risque cardiovasculaire</b>
<b>Résumé</b>	<p>Les pathologies cardiovasculaires sont actuellement la cause majeure de décès en France (&gt;180 000 morts/an) et les projections officielles actuelles indiquent que l'incidence de ces pathologies va croître significativement dans les prochaines décennies du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'obésité et du diabète de type II. Pour faire chuter significativement la morbidité et la mortalité cardiovasculaire dans le futur, et ainsi diminuer les coûts sociétaux de ces pathologies, nous devons proposer de nouvelles approches préventives et développer de nouveaux outils diagnostiques permettant la détection d'individus à risque cardiovasculaire, qui pourraient ainsi bénéficier de traitements appropriés. L'activation et la mort des cellules endothéliales tapissant la paroi des vaisseaux sanguins est un événement précoce dans le développement des pathologies cardiovasculaires, bien avant que n'apparaissent des symptômes. Nous avons montré, ainsi que d'autres groupes, que des vésicules membranaires émises par les cellules endothéliales circulant dans le plasma humain (microparticules endothéliales) sont un marqueur indépendant du dysfonctionnement endothélial vasculaire. De plus, les taux circulants de ces microparticules endothéliales prédisent la mortalité cardiovasculaire et la survenue d'évènements majeurs chez des patients ayant déjà une pathologie cardiovasculaire. Nous avons déposé une demande de brevet européen le 1er Juillet 2009 (EP09305635), proposant la mesure des microparticules comme un nouveau marqueur du risque cardiovasculaire. Le premier objectif du présent projet est de développer une mesure à haut débit des taux circulants de microparticules endothéliales afin de pouvoir mesurer de nombreux échantillons et d'accélérer le transfert de cette technologie d'un laboratoire de recherche à des laboratoires d'analyse médicale ou à des sociétés de diagnostic biomedical. Le deuxième objectif du projet est de démontrer dans un cohorte de 2000 sujets de la population Framingham, la mieux caractérisée et la plus citée, que le taux de microparticules endothéliales présentes dans le plasma de ces sujets est un marqueur pronostique du</p>

risque cardiovasculaire. Les résultats de ce projet contribueront à améliorer l'estimation du risque cardiovasculaire dans la population générale et à apporter un traitement approprié.

**Partenaires** INSERM  
Inserm transfert

**Coordinateur** Chantal BOULANGER - INSERM  
chantal.boulanger@inserm.fr

**Aide de l'ANR** 174349 €

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle**

# Programme Emergence

Edition 2010

Titre du projet	Entropy – Une solution logicielle pour la maîtrise énergétique des centres de données
<b>Résumé</b>	<p>Depuis 2006, et aux travers de travaux de recherches menés par l'équipe Ascola, l'école des Mines de Nantes a développé un logiciel sous licence LGPL nommé Entropy, un système autonome et flexible pour la manipulation de machines virtuelles dans les centres de données . Dans la terminologie du Cloud Computing, Entropy est une solution d'IaaS . La première application d'Entropy est la maîtrise énergétique des centres de données et de calculs. Suivant les charges, notre solution permet de diminuer de 20 à 50% la consommation électrique directe (consommation liée à l'alimentation des serveurs). Ce logiciel est utilisés chez des partenaires R&amp;D comme OrangeLabs, Bull, ou la Direction Générale des Finances Publiques (DGFIP), mais également chez des partenaires types "clients" chez deux SSII : Devoteam et Logica. Entropy est également une des trois briques de l'initiative CloudWare d'OW2 dans le domaine du Cloud Computing. Grâce à ces tests et POC (Proof of Concept) le coeur du logiciel est devenu mature et stable et certains d'entre eux envisagent de l'utiliser en production si une maintenance peut être assurée par une société commerciale. Au-delà de ces partenaires, et suite au prix de la croissante verte numérique obtenue fin 2009, nous avons été contacté par d'autres sociétés désirant mieux connaître l'innovation, mais également par un cabinet de capital risques (Chausson Finances) et un Business Angels (M. Brandsma). Pour les sociétés les principaux intérêts sont d'ordre économique (diminution des coûts énergétiques), technique (flexibilité), ou mode de diffusion (open-source). Pour les capital risques, le logiciel est en plein coeur d'une problématique actuelle : la multiplication des centres de données et la volonté de réduire les coûts et l'emprunte carbone. Ces multiples rencontres nous ont permis de mieux cerner les besoins des futurs utilisateurs puis de commencer une démarche de valorisation avec, entre autres, l'étude de la brevetabilité du procédé et un début de suivi via la technopole Atlanpôle. Cependant, pour convaincre de futurs clients, et donc permettre la construction d'une activité commerciale pérenne sur ce logiciel, il est nécessaire de mener plusieurs actions, tant scientifiques, techniques, financières que commerciales,</p>

dans les 18 prochains mois. L'objectif de ce projet est de réaliser des études commerciales (étude de marché, statut, propriété intellectuelle, site web), de compléter le coeur de la solution technologique (console graphique, packaging), de réaliser des démonstrateurs convaincants (et études techniques comparatives) et de consolider nos derniers travaux scientifiques (dissipation thermique). A la fin du projet, l'objectif sera de créer une entreprise dont l'objectif sera de vendre du service ou briques logicielles ainsi que du support.

**Partenaires**

Ecole des Mines de Nantes (EMN)  
TRANSVALOR S.A.

**Coordinateur**

Jean-Marc Menaud - EMN  
menaud@mines-nantes.fr

**Aide de l'ANR**

242868 €

**Début et durée**

- 18 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>FIR-MED – Capteur par fibre optique infra rouge pour analyse biologique in vivo et in-situ</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le projet FIR-MED a pour but de valoriser les travaux effectués depuis plus de 10 ans par le Laboratoire Verres et Céramiques –UMR CNRS 6226 et l'équipe Fer et Foie U522 de l'INSERM CHU pontchaillou, dans le domaine de la spectroscopie d'ondes évanescentes infra rouge par fibre optique (Fiber Evanescent Wave Spectroscopy). Ces travaux ont démontré qu'il est possible de détecter in situ des anomalies spectrales reflétant divers état métaboliques chez l'animal ou encore une prolifération bactérienne. En effet, Le domaine du rayonnement lumineux moyen infrarouge contient l'essentiel des signatures spectrales des molécules biologiques au travers de leurs groupements chimiques. Une analyse par FEWS permet donc de recueillir une empreinte biologique très complète du milieu étudié. La littérature scientifique confirme que des tumeurs ou des états pathologiques peuvent être détectées ex situ par spectroscopie infra rouge dans la plupart des tissus ou sérums des organes humains (colon, œsophage, estomac, poumon, cerveau, peau, sein, utérus, prostate, os...). La seule barrière au développement de la spectroscopie infra rouge pour des applications diagnostiques est l'absence de capteur permettant une analyse in situ. Un tel capteur compact et sensible à été développé par le LVC, son architecture et son procédé de fabrication font l'objet d'un brevet déposé en 2010. Ce capteur d'envisager le développement d'un outil diagnostic puissant donnant IN SITU et IN VIVO LA SIGNATURE METABOLIQUE COMPLETE d'un milieu biologique. Le gain pour le patient est de deux ordres : 1 – Il s'agit d'une procédure faiblement invasive, ce qui réduit les risques, en supprimant par exemple celui engendré par les lésions créées lors de prélèvements de biopsies. 2 – Le FEWS donne un résultat immédiat, en supprimant le besoin d'une analyse en laboratoire. Le praticien peut donc mettre en œuvre un traitement adapté sur le champ ; ce qui permet de gagner un temps précieux, dans le cas de développement d'infections aiguës dans les articulations par exemple. Des tests sont en cours pour valider ces principes in situ, financés par un fond régional et européen. Dans le cadre de l'ANR émergence, nous souhaitons lever les dernières barrières scientifiques pour</p>

envisager la production d'un système commercialisable, en : I) levant les verrous techniques empêchant de produire de façon robuste le verre nécessaire à un capteur performant et sûr pour le patient, ii) définissant les éléments qui entreront dans la conception de la chaîne de mesure en aval du capteur, iii) ou encore démontrant que la spectroscopie FEWS peut non seulement se substituer aux méthodes actuelles mais aussi fournir un diagnostic plus complet ou plus précoce. Nous travaillerons pour ce dernier point sur des cas d'hépatogastroentérologie. En plus de la cellule de valorisation de l'université, des partenaires issus de l'industrie optique et médicale ont été identifiés et intégrés au projet, afin de créer à terme une entreprise fabriquant et commercialisant des systèmes d'analyses basés sur ce principe.

**Partenaires**

Laboratoire Verres et Céramiques - UMR CNRS 6226 (LVC)  
Equipe Fer et Foie de l' UMR 991 (INSERM)  
Services des maladies du foie - CHU Rennes (CHU)  
Bretagne Valorisation( BV)

**Coordinateur**

CATHERINE BOUSSARD - LVC  
catherine.boussard@univ-rennes1.fr

**Aide de l'ANR**

257450 €

**Début et durée**

- 18 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	FluCure – Nouvelle stratégie de lutte contre la grippe et la pneumonie grippale
<b>Résumé</b>	<p>La grippe est une maladie infectieuse et contagieuse, due aux virus influenza, causant des pertes humaines et économiques importantes. Les préoccupations mondiales actuelles concernent le virus influenza aviaire de sous-type H5N1, extrêmement pathogène pour l'homme, et, plus récemment, le virus de sous-type H1N1 (2009) à l'origine de la pandémie récente. Ces infections récurrentes mettent en évidence la menace permanente causée par ces virus et le besoin de développer de nouveaux médicaments contre ses pathogènes. A l'heure actuelle, il existe sur le marché deux familles d'antiviraux spécifiques pour la prévention et le traitement de la grippe. Ces molécules agissent sur des protéines virales (inhibiteurs de la protéine M2 et de la neuraminidase) et inhibent la réplication des virus grippaux. Malheureusement ces médicaments donnent rapidement lieu à l'apparition de résistances, notamment lors de l'utilisation en curatif. De plus, une proportion importante des virus grippaux humains, ainsi que la majorité des virus A/H5N1 ayant circulé en 2004 et 2005 au Vietnam et en Thaïlande, sont apparus résistants à ces molécules. Aussi, il est considéré que ces antiviraux; n'auraient que peu de chances d'être efficaces vis-à-vis d'un virus pandémique qui en dériverait, et ils restent à ce jour écartés des options thérapeutiques. L'approche proposée dans ce projet consiste à valider des molécules antigrippales que nous avons brevetées et qui ciblent la réponse immunitaire de l'hôte et non le virus afin d'empêcher l'apparition de résistants. Ces molécules qui ont prouvées leur efficacité in vitro et in vivo chez la souris agissent en induisant la libération d'interféron, cytokine antivirale à spectre large. Ces molécules devraient donc être efficaces indépendamment de la souche virale. Le but de notre projet est de valider nos molécules sur des souches aviaires hautement pathogènes H5N1 et pandémiques H1N1 (2009) alors qu'elles qui ont déjà montré leur efficacité contre deux sous-types de virus influenza (A/PR8/34 H1N1 et H7N7). Cette approche devrait correspondre aux attentes des industries pharmaceutiques pour de nouveaux traitements anti-influenza.</p>

<b>Partenaires</b>	Unité de Virologie et immunologie moléculaire (CNRS/INRA) Immunité Infection Vaccination equipe Pathogénie des staphylocoques (Inserm/UCBL) INRA Transfert
<b>Coordinateur</b>	Béatrice Riteau - VirPath - UCBL beatrice.riteau@jouy.inra.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	380978€
<b>Début e durée</b>	- 24 mois
<b>Label pôle</b>	LYON BIOPOLE Medicen

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>Green Lion® – Une cellule Li-ion bipolaire de puissance pour des applications HEV</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le Projet Green Lion® propose la mise au point de l'élément bipolaire 15 Wh, 24V, (composé de 13 compartiments unitaires LiFePO4 / Li4Ti5O12), précédemment conçu par le CEA dans le cadre d'un précédent projet financé par l'ADEME : le projet Predit POWERSAFE. Pour la réalisation de petites séries de démonstrateurs bipolaires à l'échelle du laboratoire, des équipements spéciaux (pour la découpe précise des composants, l'assemblage reproductible des cellules) ont été conçus en collaboration avec un cabinet d'ingénierie. Par l'intermédiaire du projet Green Lion®, le CEA souhaite à présent franchir les étapes qui permettront une semi-industrialisation de l'élément bipolaire mis au point. Dans un premier temps, chaque composant fera l'objet d'une optimisation particulière : Un benchmarking sera effectué en pile bouton pour le choix des matériaux d'électrodes positive LiFePO4 et négative Li4Ti5O12. Un séparateur très poreux et un électrolyte de puissance seront choisis parmi les séparateurs commerciaux existant sur le marché des cellules Li-ion. Le séparateur sera également sélectionné pour sa capacité à épouser la déformation des électrodes. Le point dur de la technologie réside dans le choix du composant (colle ou résine) qui sera employé pour sceller chaque compartiment et éviter les jonctions électrolytiques qui nuisent au bon fonctionnement de l'élément bipolaire. Le choix d'un scellage complémentaire (enrobage de la cellule bipolaire par une résine extérieur) sera également regardé. Dans un deuxième temps, les outils nécessaires menant à la fabrication de séries de prototypes bipolaires seront étudiés et commandés : L'enduction des électrodes sera réalisée selon une impression de motifs dont la surface et l'épaisseur seront liées à la capacité de l'élément bipolaire. Le CEA dispose déjà d'un équipement doté de têtes d'enduction de type « SLOT DIE » qui permet des injections d'encre d'électrode sur un substrat conducteur (Al, Cu par exemple). Ce dernier doit être complété par une pompe spéciale pilotée par ordinateur, qui réalisera le contrôle « marche/arrêt » de l'injection d'encre sur le substrat au niveau de la buse. Un outillage spécifique pour la découpe des composants (électrodes, séparateurs) sera</p>

conçu. Ce dernier sera doté d'une haute précision de découpe. Selon la solution retenue concernant l'agent scellant des compartiments, les électrodes pourront être pré-enduites de colles selon un cadre périphérique. L'empilement du « stack » bipolaire sera aussi mis au point. Il correspondra à une ligne d'assemblage des composants qui pourront arriver au déroulé ou alors les composants préalablement préparés sur des lignes individuelles pourront être assemblés successivement. L'activation de l'élément bipolaire pourra être réalisée (classiquement) après l'assemblage complet de la cellule bipolaire, par l'intermédiaire de micro-seringues. Ou alors, l'emploi d'une solution alternative pourra être envisagée. Cette dernière consiste à utiliser des composants (électrodes, séparateurs) préactivés, de type gélifiés par exemple. Les équipements commandés feront l'objet de mises au point (réglages) lorsqu'ils seront réceptionnés. Dans un troisième temps, des séries de prototypes (une trentaine) seront réalisées et montreront la faisabilité d'un pack 150 Wh, avec un système BMS associé. Les performances des éléments bipolaires seront évaluées en tests d'endurance à régime accéléré et en autodécharge, à température ambiante et à haute température. Enfin, la valorisation des données obtenues sera réalisée grâce à une étude du marché et du coût de l'élément bipolaire, en comparaison aux éléments Li-ion conventionnels.

**Partenaires**

Commissariat à l'Energie Atomique et aux énergies alternatives (CEA/LITEN)  
Direction de la Valorisation (DRT/Valo)

**Coordinateur**

Marianne Chami - CEA/LITEN  
marianne.chami@cea.fr

**Aide de l'ANR**

349376€

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

TENERRDIS

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	HEPACLAMP – Préparation et analyse in vivo de "mCD4-HS12", un glyco-conjugué de synthèse inhibiteur d'entrée du VIH.
<b>Résumé</b>	<p>Depuis le début de l'épidémie du SIDA, 60 millions de personnes ont été infectées par le VIH et plus de la moitié en sont décédées. La mise sur le marché de quelques 25 molécules a permis une forte diminution de la mortalité. Cependant, l'inefficacité de ces traitements à éradiquer le virus, l'apparition de résistances et l'existence d'effets secondaires parfois très lourds rendent le développement de nouvelles stratégies anti-VIH indispensables. L'inhibition des étapes d'attachement et d'entrée du virus dans la cellule hôte constitue une des pistes les plus prometteuses pour le développement de nouvelles stratégies, thérapeutiques (antiviral) que préventives (virucide). C'est dans ce contexte que nous proposons de valider in vivo une nouvelle approche anti VIH dont nous avons déjà démontré la remarquable efficacité sur des cellules en cultures. L'entrée virale repose sur l'interaction successive de gp120, la protéine d'enveloppe du virus, avec deux protéines de la surface cellulaire : le récepteur CD4 dont la reconnaissance induit, dans gp120, un changement conformationnel permettant l'exposition d'un nouveau domaine constituant un site de liaison pour un corécepteur (CCR5 ou CXCR4). Ce site, dont le blocage inhiberait l'entrée virale, représente une cible thérapeutique extrêmement attractive, mais sa nature cryptique en rend l'accessibilité extrêmement difficile. Nous avons atteint cet objectif en concevant et synthétisant une nouvelle molécule, comportant un mime de CD4 (mCD4) lié à un oligosaccharide sulfaté (HS12). Ce composé (mCD4-HS12) se fixe à gp120 par le biais de mCD4, induit l'exposition du domaine de reconnaissance des corécepteurs, et bloque celui-ci par la partie HS12 de l'inhibiteur. Cette molécule cible donc, de façon simultanée, les sites de liaison à CD4 et aux corécepteurs, deux domaines de l'enveloppe virale hautement conservés et jouant un rôle clé dans les mécanismes d'entrée. Dans un test de réplication sur cellules en culture, mCD4-HS12, qui à 1 uM n'a pas d'effet cytotoxique, inhibe le VIH avec une activité remarquable (IC50 : 2 à 5 nM ; IC90 : 3 à 10 nM en fonction de la souche de VIH), de façon plus efficace que l'azidothymidine (AZT) drogue de référence, et ceci</p>

indépendamment du corécepteur utilisé par le virus (CCR5 ou CXCR4). Cette molécule synthétique, conceptuellement distincte de toutes les autres drogues et dont le mécanisme d'action anti VIH est totalement original à de nombreux avantages : Inhibition de l'attachement et de l'entrée virale, étapes précoces de l'infection Ciblage du pathogène plutôt que l'hôte Ciblage simultané de deux régions conservées de gp120 Efficacité élevée, vis-à-vis des virus R5 ou X4 utilisant respectivement les corécepteurs CCR5 ou CXCR4. Si une molécule bloquant CCR5 (maraviroc) inhibe les virus R5 est maintenant sur le marché, il n'existe pas d'équivalent pour bloquer les virus X4. Ces derniers sont cependant plus virulents et apparaissent souvent lors de l'évolution de l'infection vers le stade SIDA. Ces résultats, publiés récemment (Nat. Chem. Biol. (2009) 5, 743-748), sont protégés par trois brevets. (WO03089000, WO2008015273A1 et WO2009098147A2). Au cours du projet proposé, des lots de mCD4-HS12 seront produits en quantité suffisante pour réaliser une étude pharmacocinétique du composé puis pour valider son efficacité anti VIH dans un modèle d'infection par voie muqueuse chez le macaque. Les résultats attendus de cette étude constitueront un levier capital pour convaincre des entreprises pharmaceutiques (dont certaines ont déjà exprimé leur intérêt) de poursuivre le développement de cette approche originale.

**Partenaires**

Institut de Biologie Structurale CNRS - CEA - UJF  
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO)  
Unité de Chimie des Biomolécules (IP)  
Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes (Commissariat à l'Energie Atomique (CEA))  
Cellule Valorisation/Direction des Sciences du Vivant/Commissariat à l'Energie Atomique (VALO/CEA)

**Coordinateur**

Hugues LORTAT-JACOB - CNRS - CEA - UJF  
Hugues.Lortat-Jacob@ibs.fr

**Aide de l'ANR**

190344 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

Programme Emergence

**Titre du projet** HY-BIOPACS – Senseur Hybride Bioélectronique du Pancréas endocrine (Criblage et Thérapie du Diabète)

**Résumé**

Le diabète est une maladie incurable et handicapante, qui affecte 220 millions de personnes dans le monde et dont la progression, notamment chez les jeunes, est alarmante. Dans le diabète de type 2 (T2DM), la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans du pancréas endocrine est déficiente. Dans le diabète de type 1 (T1DM, 5% des cas), cette sécrétion est même absente du fait de la destruction des îlots pancréatiques. Notre approche interdisciplinaire (diabétologie, micro-électronique, biologie cellulaire et physiologie, transfert technique) aborde 2 aspects liés à l'amélioration de la qualité de vie des diabétiques : 1) Les méthodes actuelles d'investigation fonctionnelle des cellules pancréatiques (ou îlots), sont laborieuses et invasives pour ces cellules. 2) La thérapie par l'insuline est obligatoire pour le T1DM. Les injections et contrôles répétés (pluri-quotidiens) sont peu compatibles avec les contraintes et le rythme d'une vie quotidienne normale. Un contrôle continu du glucose lié à une pompe à insuline (« pancréas artificiel ») est une alternative de qualité, qui se révèle de plus limiter les risques de complications et donc présenter des avantages économiques globalement importants. Mais les capteurs de glucose actuels ne mesurent qu'un seul paramètre (le glucose) et présentent des limites quant à la fiabilité de détection de l'hypoglycémie qui peut être mortelle, à leur temps de réponse et à leur incapacité à s'adapter aux biorythmes du patient. En conséquence ils ne sont pas adaptés à une utilisation auto-régulée (en boucle fermée). A l'inverse, le codage en fréquence des potentiels d'action de l'activité électrique des cellules d'îlots est étroitement corrélé à un ensemble de paramètres chimiques et hormonaux, dont le glucose n'est qu'un élément. Ces cellules sont les véritables capteurs du besoin d'insuline. Comme illustré par nos travaux préalables (publications et dépôt de brevet), nous avons obtenu des résultats préliminaires qui nous ont permis de démontrer la faisabilité de la mesure en continu de l'activité électrique de ces îlots, ainsi que la dépendance de leur activité électrique aux hormones et au glucose. Nous proposons d'exploiter ces capteurs intrinsèques en réalisant un système de « capteurs intelligents » associant des réseaux de microélectrodes et des circuits intégrés spécifiques décodant en continu et

temps réel le besoin d'insuline exprimé par ces cellules. Les 3 objectifs identifiés durant la période du projet sont : - réalisation d'un composant de dépistage et décodage fonctionnel du besoin d'insuline (valorisable) - réalisation d'un capteur avec décodage intégré pour une intégration future dans une boucle de régulation intégrée et implantable - l'étude de brevetabilité et de licence d'exploitation future des prototypes avec un partenaire industriel identifié. 3 tâches sont identifiées pour mener à bien ce projet : Tâche 1 (porteur IECB): Préparations biologiques et enregistrements des cellules pancréatiques sur les réseaux de microelectrodes Tâche 2 (porteur IMS): Algorithmes et circuits de traitement des signaux cellulaires pour la détection des potentiels d'action et de décodage du besoin d'insuline Tâche 3 (porteur VALO): Tests des composants et systèmes prototypes. Etudes de brevetabilité et de certification Tout au long de ces tâches seront réalisés différents modules validant individuellement les fonctions avant l'intégration des composants et systèmes finaux. Une approche de validation par la modélisation sera menée en parallèle. Ce projet peut conduire à des systèmes brevetables à moyen et long termes, en plus des prototypes réalisés dans les 24 mois avec l'aide du partenaire en charge de la valorisation. Lors de la réalisation, nous tiendrons compte des contraintes d'industrialisation et de normalisation pour établir des contacts pérennes avec des industriels, aux différentes étapes d'avancement du projet.

**Partenaires**

Chimie et Biologie des Membranes et Nano-objets (UMR CNRS 5248)  
Laboratoire de l'Intégration du Matériau au Système (UMR CNRS 5218)  
Aquitaine Valo - Service de Valorisation de l'Université de Bordeaux

**Coordinateur**

Jochen LANG - UMR CNRS 5248  
j.lang@iecb.u-bordeaux.fr

**Aide de l'ANR**

263704 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

Prod'Innov

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>INNO-THER-RA – Les dendrimères phosphorés : molécules innovantes pour le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde</b>
<b>Résumé</b>	<p>Notre projet vise à la mise au point d'une nouvelle thérapeutique contre la polyarthrite rhumatoïde (PR). La PR est une maladie auto-immune inflammatoire invalidante qui atteint 0,5 % de la population des pays développés (300000 cas en France). Elle est caractérisée par une résorption osseuse, due à des cellules géantes appelées ostéoclastes (OCs) différenciées à partir des monocytes, et une déformation des articulations. Les traitements actuels, qui peuvent suspendre la maladie sans la guérir, sont très coûteux et présentent des contre-indications notables concernant environ un tiers des patients. Notre demande est fondée sur notre observation que des molécules synthétiques bien définies et novatrices, les dendrimères phosphorés, sont capables d'inhiber la formation des OCs, et d'inhiber la résorption osseuse in vitro. De plus, ces molécules orientent les monocytes vers un phénotype de type anti-inflammatoire. Nous avons démontré cette activité anti-inflammatoire des dendrimères phosphorés in vivo dans un modèle murin d'arthrite expérimentale spontanée. Une demande de brevet international a été déposée le 1er Août 2008. Maintenant, dans l'objectif de valoriser notre invention, nous devons avoir des données sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la toxicité des dendrimères phosphorés. De par son marché potentiel considérable, l'apport des dendrimères phosphorés pourrait être essentiel en thérapeutique dans la PR et d'autres affections inflammatoires faisant intervenir la résorption osseuse .</p>
<b>Partenaires</b>	<p>Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan (UPS – CPTP) Jeune Equipe Université Paul Sabatier JE 2510 (UPS - JE2510) Laboratoire de Chimie de Coordination (CNRS) Structure de valorisation de l'Université de Toulouse</p>
<b>Coordinateur</b>	<p>Rémy Poupot - UPS - CPTP <a href="mailto:remy.poupot@inserm.fr">remy.poupot@inserm.fr</a></p>

<b>Aide de l'ANR</b>	152002€
<b>D but et durée</b>	- 18 mois
<b>Label pôle</b>	

# Programme Emergence

Edition 2010

Titre du projet	InSITubes – Inspection non invasive de Surfaces Internes de Tubes
<b>Résumé</b>	<p>Les structures tubulaires sont utilisées dans la quasi-totalité des secteurs industriels. Présents dans la majorité des procédés industriels pour le transport des réactifs, leur injection ou le refroidissement de dispositifs, on les rencontre notamment dans les secteurs agro-alimentaire, énergie, pharmaceutique, chimie, aéronautique, transport ou encore biomédical. Depuis de nombreuses années, le développement des techniques de fabrication et de traitement des matériaux a permis la miniaturisation de ces structures, dont les diamètres internes peuvent descendre jusqu'à quelques dixièmes de millimètres. Les besoins de rendement (dans l'injection moteur par exemple) tout comme les impératifs sanitaires (dans l'agro-alimentaire ou le biomédical) rendent nécessaires un contrôle optimal des états de surface à l'intérieur des tubes. La minimisation de la rugosité de la surface permet notamment d'éviter la contamination bactérienne, d'optimiser un écoulement, de limiter les effets de surface ou encore de maximiser l'impact réactif d'une structure fonctionnalisée. Ainsi, l'inspection de la rugosité de ces structures tubulaires est une exigence normative dans de nombreux domaines. Toutefois, les solutions d'inspection, notamment pour des tubes de faible diamètre, sont particulièrement invasives et complexes d'utilisation. Le présent projet propose le développement d'un démonstrateur pré-industriel d'inspection sans contact de structures tubulaires à résolution submicronique. Ce dispositif issu de la rencontre entre les solutions issues de la physique fondamentale (sonde optique pour le champ proche) et des technologies de la microélectronique (fabrication des sondes) vise la mesure de topographie de la surface interne de tube de diamètres pouvant atteindre quelques centaines de microns. La valorisation de ce dispositif pourra prendre différentes formes : Partenariat de co-développement avec un fabricant de solutions d'inspection et licence Prestations de services de mesure Fabrication et commercialisation du dispositif, via la création d'une entreprise</p>
<b>Partenaires</b>	Institut Néel (CNRS UJF) FLORALIS UJF-Filiale

**Coordinateur** Joël Chevrier - CNRS  
joel.chevrier@grenoble.cnrs.fr

**Aide de l'ANR** 216250 €

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle** VIAMECA ARVE INDUSTRIES LYON BIPOLE MINALOGIC

## Programme Emergence

Edition 2010

Titre du projet	IRMAS – Dispositif Médical Implantable Résorbable à Mémoire de forme en Amidon
<b>Résumé</b>	<p>Le contexte du projet IRMA concerne la chirurgie a minima, comme la coelioscopie, utilisée pour mettre en place des dispositifs médicaux sous contrôle endoscopique, en limitant le recours à des techniques chirurgicales invasives. Les études les plus avancées dans ce domaine visent à développer les polymères à mémoire de forme, capables de changer de forme en réponse à un stimulus environnemental (variation de température ou d'humidité, par exemple), pour l'élaboration d'implants, de stents, ou de fils de suture. L'un des avantages principal est la facilité d'introduction des dispositifs par leur faible encombrement, avant recouvrance de forme post-opératoire. Le but du présent projet est de développer et valider des matrices à mémoire de forme en amidon, polymère naturel, pour des applications thérapeutiques médicales en tant que dispositifs médicaux implantables. Ces matrices denses présentent les avantages d'être obtenues à partir d'une matière première très peu coûteuse et d'un procédé simple. Elles ont des propriétés de biorésorbabilité intéressantes qui ont été démontrées par des essais préliminaires d'implantation chez le rat. Ce projet associe trois laboratoires de recherche complémentaires, l'un de l'INRA (i) et l'autre, de l'Inserm (ii) et un CHU (iii) dont les savoir faire spécifiques sont respectivement (i) la transformation de l'amidon et leurs propriétés mécaniques, (ii) la mise aux points de nouveaux matériaux polymères à application clinique et de leurs validations expérimentales, (iii) Chirurgie de spécialité (confidentiel) Ce projet repose sur demande de brevet générique protégeant le procédé d'obtention de l'amidon à mémoire de forme, déposée par l'INRA en avril 2008. Une demande de brevet protégeant l'application spécifique développée dans le cadre du projet IRMA sera déposée. Une recherche de partenaires sera alors réalisée auprès de fabricants d'implants et une licence d'exploitation a priori exclusive sera concédée.</p>
<b>Partenaires</b>	<p>Biopolymères, Interactions et Assemblages (INRA) Bioingénierie des Polymères Cardiovasculaires - Inserm U698 (Université Paris13 - Inserm) Service ORL et CCF - CH Toulon (CH Toulon) INRA Transfert (IT)</p>

**Coordinateur** Denis Lourdin - INRA  
lourdin@nantes.inra.fr

**Aide de l'ANR** 245828€

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	LabInGlass – Laboratoires sur puce en verre intégrant des nanocapteurs et une électronique embarquée
<b>Résumé</b>	<p>La micro/nanofluidique, qui consiste à manipuler des fluides en milieu confiné au sein d'une micropuce, est un domaine jeune qui est en passe de révolutionner plusieurs domaines scientifiques à l'interface avec les sciences du vivant. Manipuler sur puce de toutes petites quantités de liquide biologique en travaillant de manière parallèle avec des paramètres multiples, par exemple pour la protéomique et la génomique, devient possible. Le développement de Laboratoire sur puces, pour lesquelles toutes les étapes d'analyse sont intégrées sur quelques centimètres carrés est aujourd'hui en passe de devenir enfin une réalité pour de nombreuses applications. Le marché mondial des biopuces en forte augmentation ces dernières années est passé de 1.64 milliards de dollars en 2006 à plus de 2.11 milliards de dollars en 2008. Sa croissance devrait encore continuer pour atteindre 3.84 milliards de dollars en 2013 soit une croissance annuelle de 12.7 %. Ce marché se segmente aujourd'hui en trois catégories majeures : les puces à ADN (1.6 milliards de dollars en 2013), les puces à protéines (600 millions de dollars en 2013) et les lab-on-chip (1.2 milliards de dollars en 2013). La bonne santé financière de ce secteur s'explique par le fait que les marchés visés sont principalement ceux du diagnostic médical, de la thérapie personnalisée, de la toxicologie, des risques sanitaires et environnementaux (menaces biologiques et chimiques) ainsi que de la chimie extrême. Ces marchés répondent à un besoin croissant pour des enjeux sociétaux liés au vieillissement de la population, aux cancers, aux maladies nerveuses dégénératives, aux maladies cardiovasculaires, aux maladies auto-immunes... Les possibilités d'applications sur ces marchés sont donc extrêmement nombreuses (diagnostic précoce de pathologie, « patch » pour le relargage contrôlé de principes actifs sous cutané sur une longue durée, test salivaire pour la détection de prise de stupéfiant, contrôle en temps réel de l'absence d'agent pathogène dans les lieux sensibles, contrôle qualité alimentaire sur la chaîne de production...) et les opportunités nombreuses due à la jeunesse du marché des biopuces. A notre connaissance, il n'existe</p>

actuellement que peu d'études sur l'intégration de capteurs optiques ou électriques dans de tels dispositifs miniaturisés pour l'analyse, en France ou à l'international. Le marché de la fabrication de biopuces actuel se décompose en deux grandes familles de puces : 1/ les puces en polymère qui sont généralement limitées à des conditions douces (solutions chimiques : pH moyen, sans solvant, etc... ; températures et tensions faibles) c'est à dire non corrosives vis à vis du polymère, et 2/ les puces en verre scellées à très haute température (température de transition vitreuse entre 800°C et 1000°C) qui peuvent difficilement intégrer des électrodes ou des nanostructures. L'objet principal de ce projet consiste à valoriser le procédé récemment mis au point (dépôt d'une demande de brevet N° FR 10 54183 le 28/05/2010 "titre:PROCEDE DE FABRICATION D'UNE PUCE MICROFLUIDIQUE,PUCE ET PLAQUE ASSOCIEES) qui permet d'obtenir à basse température de vraies puces microfluidiques en verre. La basse température de scellement rend possible l'intégration de capteurs même fragiles dans la puce en verre, ce qui ouvre un champ inexploré à la réalisation de « laboratoires sur puce » avec électronique embarquée.

**Partenaires**

Laboratoire de photonique et nanostructures (LPN)  
France Innovation Scientific et Transfert (FIST-SA)

**Coordinateur**

Anne-Marie HAGHIRI - LPN  
anne-marie.haghiri-gosnet@lpn.cnrs.fr

**Aide de l'ANR**

301909 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

# Programme Emergence

Edition 2010

Titre du projet	LELIE – Un logiciel intelligent d’aide au diagnostic de risques dans les procédures industrielles
<b>Résumé</b>	<p>L'objectif principal de ce projet est la production d'un logiciel prototype qui détecte et analyse les différentes formes de risques potentiels (santé, écologique, économique, etc.) dans les documents techniques. Nous nous focaliserons sur les procédures qui forment de loin la plus grande part des documents techniques. Etant donné un ensemble de procédures (de production, de maintenance, etc.) sur un certain domaine, produit au sein d'une société, et éventuellement sur la bse de connaissances du domaine (ontologies, lexique, métier), le but est de d'analyser le contenu de ces procédures et de les annoter chaque fois qu'un risque potentiel est détecté. Les auteurs de procédures peuvent alors les réviser. L'analyse de risques se base sur trois types de considérations: (1) type d'écriture inapproprié expressions trop complexes, éléments implicites, niveau de granularité inadéquat, (2) incohérences entre les procédures au niveau de l'action: détection de façons inhabituelles de réaliser une action (au niveau de l'outil utilisé, la durée du processus, des valeurs inhabituelles: température, Ph, etc.), (3) exigences métier non respectées dans une procédure et conduisant à un risque. Le prototype que nous voulons créer se base sur un prototype stabilisé, &lt;TextCoop&gt;, qui est dédié à l'analyse sémantique de textes: étant donné une grammaire et un lexique, il étiquette en XML les structures reconnues. &lt;TextCoop&gt; est dédié à l'analyse de procédures où il reconnaît les titres, les instructions et composés instructionnels, les prérequis, les avertissements, les conseils et toute structure explicative. &lt;TextCoop&gt; est simplement une plateforme d'analyse textuelle. Pour être utile dans un cadre industriel, il doit être associé à des traitements et des fonctions opérationnelles. L'une des applications les plus cruciales est bien l'analyse et la prévention des risques dans les processus industriels. Pour réaliser cette tâche, nous proposons d'associer &lt;TextCoop&gt; à d'autres logiciels et techniques: - un solveur SAT pour les contrôles de cohérence et de complétude, - un ensemble de connaissances du domaine, via en particulier la base d'actions Arias, - un système de réécriture pour transformer des expressions en langue en un langage formel, - deux</p>

moteurs (superviseurs), des interfaces et des fonctionnalités de base (visualisation, reporting, etc.). Ce projet est réalisé par la conjonction d'efforts en traitement de la langue naturelle, de l'intelligence artificielle et de l'ergonomie cognitive. En termes de gestion de projet, un groupe important d'utilisateurs est prévu (environ 70) qui participera à nos présentations et accédera à notre site Web: ceci permet de nous assurer que nous suivons de près la réalité du terrain. En termes de valorisation, notre vision est d'offrir un moteur gratuit avec quelques données linguistiques pour que les utilisateurs intéressés puissent tester le système et se faire une idée de ses possibilités par rapport à leur besoin. La valeur ajoutée, qui produit des retours sur investissement, est basée sur le fait que tout déploiement et intégration industriel requiert un travail conséquent de spécifications de connaissances du domaine et d'adaptation du système, de formation d'un aganet, de développement d'utilitaires divers qui permettent une bonne intégration du prototype dans le processus industriel. Notre stratégie est d'enrichir le portefeuille applicatif d'une ou plusieurs entreprises car nous avons besoin d'une bon support industriel pour être crédibles face à de grandes sociétés. Dans cette optique, nous développerons une méthodologie de déploiement industriel ainsi que des supports de formation. Il est clair que le nombre d'utilisateurs potentiels dans le monde est très grand, puisque presque toute activité industrielle devrait être intéressée, dont en particulier les secteurs de l'énergie, du transport, de la santé ou de la chimie. LELIE est une solution originale qui comble un manque.

**Partenaires**

Université Paul Sabatier - Institut de Recherche en Informatique de Toulouse (UPS-IRIT)  
Centre de Recherche sur le Travail et le développement (CRTD)  
Structure de valorisation de PRES (VALO-PRES)

**Coordinateur**

Patrick Saint-Dizier - UPS-IRIT  
stdizier@irit.fr

**Aide de l'ANR**

248947 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>LIMINIB – Analyse préclinique de l'efficacité thérapeutique d'un composé inhibiteur de la LIM kinase pour le traitement des cancers primaires et métastatiques</b>
<b>Résumé</b>	<p>La dissémination métastatique est la cause la plus fréquente de décès des patients cancéreux. De plus, l'apparition de cellules tumorales résistantes limite considérablement l'efficacité des chimiothérapies actuellement en vigueur. Le développement de nouveaux médicaments, actifs sur les cancers résistants et empêchant la formation de métastases est désormais une nécessité incontournable. Parmi les mécanismes mis en jeu dans l'évolution métastatique, il a été démontré que le niveau d'activité de la cofiline, une protéine régulant directement la dynamique des microfilaments d'actine, est étroitement relié aux phénomènes d'invasion, d'extravasation et de métastases des tumeurs. La LIM Kinase (LIMK) est une enzyme régulant directement l'activité de la cofiline, jouant un rôle central dans la régulation de la dynamique des filaments d'actine et dans la motilité cellulaire. Elle est surexprimée dans les carcinomes invasifs et il a été démontré que c'est une cible thérapeutique pertinente. Bien qu'activement recherchés, aucun inhibiteur utile en thérapie anticancéreuse n'a été décrit à ce jour. Nous avons identifié et breveté, à l'échelon international, un inhibiteur de la LIMK, actif sur cellules et donc l'action est réversible. Cet inhibiteur, que nous avons baptisé Liminib, non seulement bloque la motilité des cellules en désorganisant le cytosquelette d'actine, mais provoque aussi une stabilisation du réseau microtubulaire, par un mécanisme différent des taxanes. En effet, il n'agit pas directement sur la tubuline, protéine constitutive des microtubules, mais sur une protéine associée. Il est toxique sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, y compris des lignées résistantes aux chimiothérapies. Ce composé présente donc des propriétés anticancéreuses et antimétastatiques. Les résultats d'une étude préclinique "pilote" sont très encourageants, montrant une bonne efficacité associés à une bonne tolérance. Une étude est en cours, visant à déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques de Liminib et à étudier sa toxicité. Les objectifs de la présente demande sont à l'échelon préclinique : - De vérifier, sur</p>

modèles validés et sur des ensembles d'animaux plus larges, l'efficacité anticancéreuse de Liminib ; - De comparer son efficacité à celle des taxanes - De tester son activité sur un modèle métastatique Parallèlement, la conception et le test d'une méthode de synthèse de Liminib optimisés seront développés, ainsi que la synthèse d'analogues plus hydrosolubles, dans l'optique d'une application industrielle. Enfin, ce projet a pour objectif de préciser le mécanisme d'action de Liminib, afin de définir des marqueurs d'efficacité thérapeutique. Ce projet, s'il donne des résultats satisfaisants devrait permettre de réduire considérablement les risques liés à l'exploitation du brevet et accroître la valeur de ce dernier. La principale voie de valorisation visée est un contrat de licence ou de partenariat avec une start-up ou une société pharmaceutique. Les porteurs du projet qui ne négligent pas la possibilité de créer ultérieurement une start-up, si un business modèle viable se dessine

**Partenaires**

Laboratoire de Physiologie Cellulaire et Végétale, UMR 5168 (CNRS / Institut Albert Bonniot)  
Laboratoire Conception, Synthèse et Vectorisa UMR 176 CNRS/IC (CNRS/IC)  
Centre de Criblage pour Molécules Bio-actives (CEA)  
FRANCE Innovation Scientifique et Transfert (FIST)

**Coordinateur**

Laurence Lafanechère - CNRS / Institut Albert Bonniot  
laurence.lafanechere@cea.fr

**Aide de l'ANR**

282392 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

LYON BIPOLE

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	LR17 peptide therapy in sepsis – Evaluation préclinique d’une nouvelle thérapie peptidique innovante dans le traitement du sepsis
<b>Résumé</b>	<p>Le sepsis est un syndrome clinique complexe associant une réaction inflammatoire explosive et des défaillances d’organes. TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells – 1) est un récepteur appartenant à la superfamille des immunoglobulines exprimé à la surface des monocytes matures, des polynucléaires et des macrophages. Il apparaît être un acteur immunitaire important, intermédiaire entre la réponse innée et adaptative, en coopération étroite avec les TLRs (Toll-Like Receptors), et est impliqué dans l’amplification du mécanisme infectieux lié à l’apparition du sepsis puis du choc septique. Le rôle de TREM-1 a ainsi été mis en évidence dans un modèle de sepsis murin au cours duquel le blocage de TREM-1 améliorerait significativement la survie des animaux. TLT-1 (TREM Like Transcrit-1) est un récepteur plaquettaire appartenant à la famille des TREMs. Le rôle de TLT-1 dans la survenue et le maintien du sepsis a récemment été mis en évidence : TLT-1 et un peptide dérivé de sa portion extracellulaire, LR17, présentent une activité anti-inflammatoire en agissant comme un inhibiteur spécifique de TREM-1. LR17 inhibe l’activation des neutrophiles induite par un agoniste spécifique de TREM-1 et le LPS. Ce pouvoir inhibiteur se caractérise par une diminution de l’activation des cascades de signalisations intracellulaires, de l’activation du NFkB, de la production de réactifs oxygénés et de cytokines. Ainsi, TLT-1 agit comme un inhibiteur compétitif de TREM-1 en séquestrant son ligand. In vivo, le traitement tant précoce que tardif de souris par LR17 entraîne une diminution des cytokines plasmatiques au cours du sepsis, protégeant ainsi les animaux des défaillances d’organes, des anomalies de la coagulation et finalement augmente le taux de survie de 60%. L’objectif de ce projet est d’optimiser ce peptide LR17 (séquence, longueur,...) et d’achever l’étude préclinique du potentiel thérapeutique de ce peptide au cours du sepsis. Premièrement, nous voulons réduire la taille de LR17 (actuellement 17 acides aminés) et optimiser sa stabilité in vivo en évaluant ses propriétés pharmaco-dynamiques et – cinétiques et ainsi in fine optimiser les doses</p>

thérapeutiques. Nous souhaitons également étudier son rôle protecteur dans un modèle de sepsis non murin chez le porc, et notamment son impact sur les défaillances cardiovasculaires observées au cours du sepsis. Nous avons soumis un brevet en collaboration avec l'Inserm Transfert sur l'utilisation de LR17 dans le traitement du sepsis. Ce projet s'achèvera par la création d'une entreprise de biotechnologies.

**Partenaires** Groupe Choc (Inserm U961)  
Groupe Sucre (CNRS UMR 7565)  
Nancyclotep (Inserm U961)  
Inserm Transfert

**Coordinateur** sebastien gibot - Inserm U961  
s.gibot@chu-nancy.fr

**Aide de l'ANR** 248186€

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>LUTINFER – Amélioration des techniques de procréation assistée par les phospholipases A2 : évaluation sur un modèle primate</b>
<b>Résumé</b>	<p>Aujourd’hui les techniques de procréation médicalement assistée (PMA) sont largement utilisées et près de 2% des enfants sont conçus grâce à une assistance médicale à la procréation. La fécondation in vitro (FIV) a été une avancée majeure et a permis de répondre à une demande sociétale forte de parentalité à des parents présentant des troubles reproductifs. La FIV repose sur le mélange des deux types de gamètes que sont les spermatozoïdes et les ovocytes, qui en fusionnant donnent naissance à des embryons. Ces embryons sont ensuite transférés dans les voies génitales femelles. Le taux de succès d’obtention des embryons par rapport au nombre d’ovocytes récoltés est de l’ordre de 50%. Quant aux embryons transférés, le taux de succès est encore plus faible puisque seulement 1/10 donnera une naissance. En 1992 une nouvelle technique de procréation assistée appelée ICSI (pour Intra Cytoplasmic Sperm Injection) a permis de répondre efficacement aux troubles sévères de la reproduction de l’homme. Malgré ces progrès indéniables, de nombreux couples infertiles ne parviennent pas à avoir d’enfant. De plus, le risque de mettre au monde un enfant ayant une maladie génétique rare, quoique très faible, est sensiblement supérieur chez les enfants nés grâce aux techniques de PMA. Plusieurs causes ont été évoquées dont un risque plus élevé de sélection défectueuse du spermatozoïde dans les techniques de PMA par rapport aux processus de sélection naturels. Dans ce contexte, le choix des gamètes mâles utilisés revêt une importance toute particulière : sur quels critères doivent-ils être sélectionnés ? Nous avons montré qu’une phospholipase particulière, présente au sein même des spermatozoïdes et relâché au cours d’un processus d’exocytose pendant la capacitation, est capable d’éliminer une partie des spermatozoïdes subfertiles chez la souris. Le traitement pharmacologique des spermatozoïdes avec cette enzyme permet d’augmenter significativement le taux de fécondation et favorise un développement embryonnaire normal. Ces travaux ont été publiés dans Journal of Clinical Investigation et une demande de brevet intitulée « Fertilization modulation compounds &amp; process for</p>

implementing them » a été déposée en priorité européenne puis étendue à l'international pour protéger l'utilisation de ce type de molécules ou de ses métabolites dans le cadre du tri des spermatozoïdes dans les techniques de PMA. La confirmation de ces résultats sur un modèle primate est une étape indispensable à la poursuite de la valorisation de cette découverte et cette demande a pour objet de financer de telles études. Ce projet aborde donc la question de l'optimisation des méthodes de FIV de manière originale, puisque basée sur un processus physiologique affectant le spermatozoïde et avec de grande chance de succès au vu de notre compétence sur la production des différentes sPLA2 humaines et de nos résultats sur les effets pharmacologiques de la sPLA2 de groupe X dans les FIV de souris. Ce travail permet aussi de proposer une stratégie originale de sélection du spermatozoïde dans l'ICSI. Nous espérons que nos travaux faciliteront le recours à la FIV, par l'utilisation de nouvelles molécules permettant d'optimiser la physiologie du spermatozoïde. Ce projet repose sur la complémentarité scientifique de 2 équipes (partenaire 1 et 2), l'une spécialiste dans la physiologie du spermatozoïde et de la fécondation (Equipe de Christophe Arnoult ; partenaire 1, « Génétique Infertilité et thérapeutique » localisée actuellement dans l'Equipe 3 de l'Institut des neurosciences de Grenoble (GIN) et localisée à Grenoble), l'autre spécialiste des sPLA2 (Equipe de Gérard Lambeau ; partenaire 2 « Physiopathologie Moléculaire des phospholipases A2 et de leurs médiateurs » de l'IPMC, dirigée par et localisée à Sophia Antipolis). Ces deux équipes seront soutenues dans les tâches de coordination et de valorisation par Floralis, structure de valorisation de l'université Joseph Fourier.

**Partenaires**

Institut des neurosciences de Grenoble (INSERM)  
Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (CNRS UMR 609)  
Floralis - UJF Filiale

**Coordinateur**

CHRISTOPHE ARNOULT - UJF  
christophe.arnoult@ujf-grenoble.fr

**Aide de l'ANR**

247591€

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

# Programme Emergence

Edition 2010

Titre du projet	MAGIE.pdf – Magnétomètre 3D intégré et son procédé de fabrication
<b>Résumé</b>	<p>De plus en plus de dispositifs portables grand public tels que les montres, téléphones portables, GPS,... utilisent une boussole électronique afin de positionner l'appareil dans l'espace. Celle-ci est utilisée notamment pour des applications de navigation avancées, par exemple pour aider la navigation par satellite dans les zones d'ombre, mais aussi des services interactifs intelligents dépendant de la position. Le marché des magnétomètres 3D est actuellement en pleine croissance et la demande va aujourd'hui vers des capteurs magnétiques de plus en plus sensibles, qui consomment de moins en moins et de dimensions de plus en plus réduites. Les technologies actuelles sont basés sur des capteurs de type magnétorésistifs qui ont une grande sensibilité mais qui ne permettent pas la fabrication de magnétomètres 3D intégrés : un magnétomètre à trois axes peut être réalisé uniquement sous forme hybride, utilisant au moins deux substrats non coplanaires. Il en résulte des dispositifs coûteux à réaliser, encombrants et délicats, et surtout présentant une précision limitée par des erreurs systématiques liées à l'assemblage du magnétomètre. De plus, ces capteurs magnétorésistifs souffrent de la nécessité de compenser leur dérive thermique intrinsèque. Nous avons récemment déposé un brevet de magnétomètre 3D offrant une solution innovante à ces différents problèmes. Dans ce magnétomètre, les trois composantes du champ magnétique sont déduites simultanément par des capteurs magnéto-résistifs intégrés sur le même substrat et présentant intrinsèquement les mêmes sensibilités, résolution et dérives thermique. Il permet ainsi de simplifier notablement la compensation car les différentes parties sensibles du capteur sont toutes strictement identiques et présentent donc les mêmes sensibilités et dérive thermique. Ce type de capteur offre ainsi une plus grande compacité, une plus grande sensibilité et une consommation réduite pour un procédé de fabrication a priori beaucoup plus simple. Notre invention doit permettre à la fois de diminuer les coûts de fabrication et surtout de réduire la consommation électrique de la boussole triaxe et pourra facilement être insérée dans un système mobile pour</p>

servir de micro-boussole intégrée à faible consommation électrique. L'objectif de ce projet est de valider ce brevet en réalisant un démonstrateur qui réponde à un besoin identifié du marché. Il est aussi de consolider la propriété intellectuelle de cette innovation afin ensuite d'approcher un industriel pour en assurer le transfert technologique. Le projet s'articule autour de trois tâches : 1/ l'étude de marché permettant la définition des spécifications du magnétomètre et protection de la propriété intellectuelle ; 2/ le développement technologique permettant la fabrication d'un capteur. 3/ le développement du matériau et les tests. Cette dernière tâche inclura notamment l'optimisation du matériau pour atteindre la sensibilité souhaitée, la caractérisation du bruit, de la sensibilité spatiale et de la dérive thermique. Ce projet implique deux partenaires, le laboratoire Spintec, responsable du développement technologique, du matériau et des tests et France Innovation Scientifique et Transfert (FIST-SA), société de droit privé spécialisée dans le transfert et la commercialisation de technologies innovantes, qui sera responsable de l'étude de marché et de la valorisation.

**Partenaires**

SPINtronique et TEchnologie des Composants (SPINTEC)  
France Innovation Scientifique et Transfert (FIST SA)

**Coordinateur**

Gilles GAUDIN - SPINTEC  
Gilles.Gaudin@cea.fr

**Aide de l'ANR**

253405€

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>MATRI+ – Validation de nouvelles matrices poreuses composites pour la régénération osseuse dans des études pré-cliniques</b>
<b>Résumé</b>	<p>Avec le vieillissement de la population, le nombre de patients devant bénéficier d'une reconstruction osseuse chirurgicale ne cesse d'augmenter et les chirurgiens orthopédistes ou maxillo-faciaux sont à la recherche de techniques et matériaux simples, garantissant une parfaite biosécurité pour le patient. Ceci concerne le remplacement des pertes massives osseuses en chirurgie carcinologique ou lors de processus physiopathologiques. Les techniques d'ingénierie tissulaire devraient offrir de nouvelles solutions thérapeutiques pour la médecine régénératrice. Cependant, à ce jour, peu d'essais cliniques dans la réparation de l'os, utilisant des biomatériaux ensemencés avec des cellules souches autologues sont référencés et ils incluent un faible nombre de patients. Ceci souligne la complexité de ces thérapies associant des cellules souches, l'addition de facteurs de croissance, la nécessité de deux étapes chirurgicales, sous le contrôle des agences de régulation pour ces nouvelles approches thérapeutiques. Malgré un marché croissant des biomatériaux dans le domaine de la régénération osseuse, le cahier des charges de ces derniers reste très complexe pour ces indications thérapeutiques. L'amélioration des propriétés d'ostéoinduction reste un des principaux défis à relever. L'association des biomatériaux avec des protéines morphogénétiques osseuses permet, avec une bonne efficacité, la régénération osseuse de pertes massives du tissu mais de nombreux problèmes doivent être résolus en termes de sécurité (délivrance du facteur) et coût pour une application de routine en clinique. Notre projet propose le développement et la validation préclinique de nouvelles matrices composites, MATRI+, contenant des polymères naturels et de l'hydroxyapatite nanocristalline. Deux brevets ont déjà été déposés en 2009 et un autre sera déposé en 2010. Ces matrices sont dépourvues de facteurs de croissance et d'éléments vivants (cellules). Nos précédents travaux ont permis de montrer que cette matrice composite implantée en site ectopique chez la souris (sous-cutané) entraîne la formation d'un tissu minéralisé 15 jours après l'implantation, et initie un processus de régénération d'une lésion osseuse de taille</p>

critique (condyle fémoral du rat), dès 30 jours d'implantation. De plus, les avantages de ces matrices sont leur faible coût, leur biocompatibilité et biodégradabilité, leur disponibilité à différentes formes. Il s'agit d'un produit prêt à l'emploi et un procédé d'élaboration adapté à un développement industriel. Les objectifs de ce projet seront: (1) d'optimiser ce matériau composite macroporeux, en termes de composition, porosité, et biodégradabilité ; (2) d'évaluer ces nouvelles matrices après implantation chez le petit animal en site non osseux et osseux dans une lésion de taille critique (cinétique de la formation osseuse, biodégradabilité et ostéoconduction); (3) de valider la matrice poreuse composite dans un modèle animal de grande taille (mouton) dans deux modèles expérimentaux: le modèle métatarsien, lésion osseuse segmentaire, et un modèle de taille critique mandibulaire, modèles correspondants aux deux applications ciblées en orthopédie et en chirurgie maxillofaciale. Ce projet réunit deux unités Inserm U577 et U698 qui possèdent respectivement l'expertise dans le domaine de l'ingénierie du tissu osseux et du développement de matrices de polymères pour la médecine régénératrice, un Centre de Recherche Clinique et d'Innovation Technologique (CRC-TI Biomatériaux, Inserm 802) comme structure d'interface pour la valorisation de la recherche médicale, et Inserm Transfert pour le transfert et la valorisation. Le succès de notre programme repose sur une forte Propriété Intellectuelle, et la volonté des participants à mener une étude pluridisciplinaire pour une validation pré-clinique, pour un transfert industriel des matrices et des applications cliniques dans le domaine de la chirurgie orthopédique et maxillofaciale.

**Partenaires**

Inserm U577 Biomatériaux et Réparation Tissulaire  
Inserm U698 - Bio-ingénierie Cardiovasculaire  
CIC-IT Inserm 802 (CIT802)  
Inserm Transfert

**Coordinateur**

Joëlle AMEDEVÉ - Inserm U577 Biomatériaux et Réparation  
Tissulaire  
joelle.amedee@inserm.fr

**Aide de l'ANR**

298537€

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

# Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>MECAGRAPH – Production de graphène par ablation mécanique</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le graphène est le seul exemple connu de ce qui correspondrait à un cristal dans un espace bidimensionnel : il est constitué de carbone dont l'empilement dans la troisième dimension constitue le graphite. Il a été isolé pour la première fois en 2004. Depuis, du fait de ses propriétés exceptionnelles (conductivité électrique, propriétés mécaniques...) et de ses applications potentielles notamment dans les domaines de la nanotechnologie (nano- microélectronique où il pourrait se substituer au silicium), du photovoltaïque (remplacement des verres ITO), du renforcement mécanique de polymères, etc..., les recherches tant fondamentales qu'appliquées sur ce matériau ont connu une véritable explosion au niveau mondial. Malgré le nombre important des méthodes de synthèse développées, la synthèse à grande échelle du graphène et few-layer graphene ou FLG (assemblage de feuillets de graphène avec un nombre de couches inférieur ou égale à 60) reste encore confidentielle et nécessite des améliorations significatives en vue d'une utilisation massive de ce matériau dans les applications potentielles prédites par les travaux des laboratoires de recherche. Le graphène, du fait de sa difficulté d'obtention est l'un des matériaux les plus chers à l'heure actuelle et il est d'urgence de développer de nouvelles méthodes de synthèse présentant un meilleur rendement afin d'abaisser le coût du matériau. C'est dans ce contexte que nous avons mis au point récemment au laboratoire trois nouvelles voies de synthèse de production de graphène dont la dernière nous a permis d'obtenir des rendements dépassant la plupart du temps 20%, atteignant même 60% par rapport au poids du graphite contenu dans le matériau de départ, résultats encore jamais obtenus à ce jour. Signalons également que cette technique n'est absolument pas « énergétivore » et non polluante et donc facilement industrialisable. Cette méthode de synthèse a fait également l'objet de deux demandes de brevets (dont l'un est en cours d'extension), et a permis à une équipe du projet d'être lauréat au concours national « Emergence ». Le présent projet vise la production du graphène et FLG par deux nouvelles méthodes de synthèse simples et facilement</p>

industrialisables afin de permettre son utilisation dans les matériaux grand public tels que les polymères conducteurs et transparents pour le domaine de l'énergie solaire, les composites hautes performances et la catalyse. Dans le dernier domaine, la grande surface spécifique du graphène et FLG pourrait être fortement mise à profit pour permettre une forte dispersion des métaux ou oxydes constituant la phase active. Il est à noter qu'à l'heure actuelle les travaux sur ce domaine sont inexistantes et nécessitent des efforts de développement significatifs. Le programme scientifique et technique du projet se décompose en trois parties en accord avec la spécialisation des partenaires engagés dans le projet et conformément avec les objectifs annoncés ci-dessus : (1) Optimisation des méthodes de synthèse, (2) Caractérisations avancées et (3) Applications en catalyse. Enfin, FIST SA s'attachera tout particulièrement à étudier les deux voies possibles de valorisation : création de société ou licence vers un industriel existant. En effet la voie de la start-up qui mettrait à disposition en quantité importante du graphène pour tester les nombreuses applications potentielles est possible avec un objectif de rachat à assez court terme. Le risque est la frilosité des industriels pour faire confiance à une « jeune pousse » pour la fourniture d'un matériau et l'absence de deuxième source. Une licence vers une société existante permettrait d'éviter cet écueil.

**Partenaires**

Centre national de la recherche Scientifique-CNRS LMSPC (CNRS- LMSPC)  
Centre National de la recherche Scientifique-CNRS IPCMS (CNRS- IPCMS)  
France Innovation Scientifique et Transfert (FIST SA)

**Coordinateur**

DOMINIQUE BEGIN - CNRS- LMSPC  
dominique.begin@unistra.fr

**Aide de l'ANR**

192032€

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

ENERGIVIE

## Programme Emergence

Edition 2010

Titre du projet	M-GBFC – Biopile à Glucose sans Médiateur
<b>Résumé</b>	<p>Les biopiles à glucose (GBFC), dont les réactions rédox sont catalysées par des enzymes, occupent une place de choix dans la recherche mondiale. Bien que leur première application envisagée ait été l'implantation dans le corps animal, celle-ci n'avait encore jamais été réalisée. En effet, les enzymes utilisées dans les GBFC classiques présentent des caractéristiques incompatibles avec les spécificités physiologiques. Or, si des dispositifs tels que les pacemakers ou les pompes à insuline implantables se satisfont de puissances de quelques dizaines de micro-watts, que des piles scellées classiques au lithium peuvent fournir pendant plusieurs années, des dispositifs susceptibles de pallier la défaillance de fonctions essentielles impliquant un travail mécanique sont beaucoup plus gourmands en énergie. Les applications pour une GBFC capable de produire au moins quelques centaines de micro-watts seraient donc multiples et totalement innovantes. Nous avons réussi récemment une première : implanter dans un rat une GBFC, capable de produire plusieurs micro-watts, malgré les conditions très particulières du Liquide Extra-Cellulaire, grâce à une architecture originale : utilisation de l'enzyme polyphenol oxydase pour la réduction de l'oxygène, connexion simple et originale des enzymes et des médiateurs, par compression dans une poudre graphite, emballage dans des membranes de dialyse pour confiner les éléments actifs, puis dans du polytétrafluoroéthylène pour éviter des réactions inflammatoires. Dans sa configuration actuelle, ce succès a suscité l'intérêt de plusieurs industriels. Nous proposons de capitaliser sur cet intérêt et sur l'amélioration récente in vitro d'un facteur 1000 de la performance de notre concept de GBFC. Ces nouveaux résultats sont fondés sur une innovation majeure : supprimer les médiateurs redox, par la connexion directe des enzymes sur des nanotubes de carbone, enzymes et nanotubes étant comprimés et «conditionnés » d'une manière similaire à celle qui nous a permis l'implantation sur l'animal. Une part importante du travail consistera à mettre au point des protocoles d'expérimentation animale, sur rat et sur cochon, pour pouvoir caractériser le rendement physiologique de nos GBFC et donc disposer d'éléments quantifiés pour effectuer les choix électrochimiques et architecturaux qui nous permettront</p>

d'optimiser nos GBFC et d'atteindre une puissance visée d'au moins 100 à 200 microwatts. Ces résultats quantifiés permettront de renforcer le travail de prospection de partenaires industriels déjà bien entamé, notre objectif étant à l'issue du projet de disposer d'un prototype dont le fonctionnement sur animaux aura été validé et pourra convaincre un partenaire industriel de se lancer dans le développement d'une GBFC utilisable chez l'homme. Ce projet est par nature très pluridisciplinaire. TIMC-IMAG est spécialisé dans les Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur (d'où vient la demande en source d'alimentation pour des micro-robots implantables, tel que le Sphincter Artificiel Urinaire Automatisé que nous développons, requérant environ 200 micro-watts). Ce laboratoire apporte également l'expertise nécessaire pour les expérimentations animales. DCM apporte une équipe spécialisée en électrochimie, qui met son expérience en matière de biocapteurs au service de la conception et de la mise en œuvre des GBFC originales que nous souhaitons tester. La complémentarité de ces deux équipes a déjà porté ses fruits, puisqu'elle a permis de réussir la première implantation d'une GBFC dans un animal. Ces deux équipes de la même université et du CNRS sont aidées pour la valorisation de leurs travaux par Floralis, filiale de valorisation de l'UJF, avec l'aide de qui 3 brevets ont déjà été déposés, un quatrième étant en cours de dépôt, et qui contribue également activement à la prospection de partenaires industriels. Plusieurs acteurs industriels ont déjà manifesté leur intérêt pour ce projet.

**Partenaires** Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité (TIMC-IMAG)  
Département de Chimie Moléculaire (DCM)  
UJF-Filiale, Floralis (FLORALIS)

**Coordinateur** Philippe CINQUIN - TIMC-IMAG  
Philippe.Cinquin@imag.fr

**Aide de l'ANR** 278685€

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle** MINALOGIC LYON BIOPOLE TENERRDIS

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>MPEC – Technologie innovante, pour l’extraction jusqu’à la cristallisation de protéines membranaires fonctionnelles en solution</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le marché des protéines thérapeutiques est estimé à \$77 mds en 2011 (RNCOS, Mai 2010). Celui de la protéomique devrait s'accroître de \$7,9 à \$19,4 mds entre 2009 et 2014, avec un taux de croissance annuel de 19,7 % (BCC Research Report, juin 2009). Ce marché est directement lié aux protéines membranaires qui représentent en effet actuellement près des 2/3 des cibles thérapeutiques (Overington 2005). La conception de médicament structure-assistée reste limitée par le déficit de données structurales de protéines membranaires qui sont particulièrement difficiles à cristalliser. De fait elles comptent pour 30 % des protéines du génome et 1 % seulement des structures résolues, ce dernier chiffre n'évoluant pas depuis 20 ans. De même, l'efficacité des anticorps sur ce type de protéines est directement liée à leur stabilité structurale (Frokjaer &amp; Otzen 2005). Ceci résulte d'une part de l'instabilité des protéines membranaires en dehors de leur environnement lipidique et d'autre part de la faible efficacité des détergents disponibles pour les extraire et les stabiliser tout au long du processus d'extraction-purification-cristallisation. Pour lever ce verrou scientifique et technique, nous avons développé de 2006 à 2009, dans le cadre du projet ANR-06-PCVI-0019-01 "Stabicalix", une technologie innovante basée sur de nouveaux agents tensio-actifs supramoléculaires conçus pour accroître la cohésion du domaine membranaire pendant les phases d'extraction, de purification et de cristallisation. Contrairement aux détergents classiques ces molécules peuvent former un réseau de ponts salins avec les résidus basiques qui sont abondants à l'interface cytoplasme-membrane, ceci ayant pour effet de stabiliser l'ensemble du domaine membranaire. La preuve de concept a été obtenue avec un membre de la famille des transporteurs membranaires responsables de la résistance aux médicaments, qui pour la 1ère fois a pu conserver son activité après extraction et cristalliser en présence de ces nouveaux détergents. Cela a conduit à 2 brevets (Coleman, Falson 2008 ; Matar, 2009), une 1ère publication (Suwinska 2008) et une 2ème en phase de révision (Matar, - ). Dans ce contexte, le projet MPEC a pour objectif de valider</p>

cette nouvelle technologie sur un échantillon de 16 protéines membranaires, incluant des cibles pharmaceutiques majeures: les transporteurs ABC impliqués dans la résistance aux agents anticancéreux et anti-infectieux, les pompes d'efflux bactériennes de la famille des Resistance-Nodulation-cell Division (RND) impliquées dans les infections nosocomiales, les GPCRs qui représentent 1/4 des cibles pharmaceutiques, des échangeurs mitochondriaux et canaux voltage-dépendants. Deux équipes reconnues à l'échelle nationale et internationale dans le domaine de l'étude et de la cristallisation des protéines membranaires seront associées à l'équipe initiale pour atteindre cet objectif. Ensemble, elles testeront cette technologie avec un large panel d'approches couvrant l'extraction, la stabilisation, la purification, la caractérisation biophysique et la cristallisation de ces protéines, qu'elles mettent en œuvre dans leurs laboratoires respectifs. Cette technologie offre des possibilités importantes en terme d'étude de protéines à visée thérapeutique et présente donc un fort impact sociétal. Un projet de spin-off « Calixar » est en cours de maturation afin de la valoriser.

**Partenaires**

Institut de Biologie et Chimie des Protéines (IBCP – CNRS)  
Institut de Biologie Structurale (IBS – CNRS)  
Laboratoire de Cristallographie et RMN Biologiques (LCRB – CNRS)  
Service Partenariat et Valorisation (SPV – CNRS)

**Coordinateur**

Pierre Falson - IBCP - CNRS  
p.falson@ibcp.fr

**Aide de l'ANR**

251036€

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

LYON BIOPOLE Medicen

## Programme Emergence

Edition 2010

Titre du projet	NanoContactPrinter – Nanotamponnage à haute résolution d'impression
<b>Résumé</b>	<p>Le projet intitulé 'NanoContactPrinter' a pour objet le développement d'un instrument non conventionnel de lithographie permettant de procéder à des impressions à haute résolution par microtamponnage. Il correspond à l'axe thématique 3 'Information, Communication, Nanotechnologies' de l'appel d'offre. Le potentiel du projet est élevé en termes de propriété intellectuelle dans un domaine prometteur à la convergence des avancées de la Chimie de Surface et de la Nanotechnologie. Le microtamponnage est basé sur l'impression de couches autoassemblées de thiols et de silanes par contact adaptatif des micro et nano-reliefs d'un tampon en élastomère sur un substrat. Depuis l'invention du procédé dans les années 1990 par le Pr. Whitesides et al aux Etats-Unis, de nombreuses autres encres ont été développées avec succès (couches autoassemblées avec des fonctions chimiques actives, dendrimères, catalyseurs, biomolécules), ce qui démontre le potentiel de la technologie. Dans les domaines d'application non-biotech, qui sont visés par ce projet, l'importance du microtamponnage est allée croissante en Microélectronique, Electronique Organique, dans les Composants Moulés Interconnectés, les Matériaux, la Médecine, etc. Néanmoins, la médiocre résolution d'impression est encore un verrou technologique limitant le développement du procédé. Les partenaires scientifiques du projet (INL et LSA) ont récemment amélioré la résolution d'impression en atteignant une résolution de 0,4 <math>\mu\text{m}</math> de manière reproductible avec un instrument de microtamponnage de 1ère génération. Les partenaires sont engagés dans le projet de développement d'un instrument de nanotamponnage avec le soutien du partenaire de valorisation LST (demande de brevet en cours). Afin de faciliter un futur transfert de technologie, l'objectif de ce projet de 18 mois est d'accélérer le développement de l'instrument de nanotamponnage. Nous prévoyons de : (i) finaliser le développement de l'instrument pour imprimer sur des surfaces de diamètre 100 mm, (ii) améliorer la résolution d'impression et son homogénéité sur grande surface afin d'évaluer leurs limites, (iii) développer les protocoles d'impression en les documentant pour de futurs</p>

utilisateurs, (iv) tester différentes améliorations possibles de l'instrument, (v) faire la preuve de concept d'applications pertinentes dans différents domaines de la Microtechnologie et des Matériaux, (vi) renforcer la propriété intellectuelle existante et (vii) mettre à profit ce projet pour la développer.

**Partenaires**

Institut des Nanotechnologies de Lyon (INL)  
Laboratoire des Sciences Analytiques (LSA)  
Lyon Science Transfert (LST)

**Coordinateur**

Michel Cabrera - INL  
Michel.Cabrera@univ-lyon1.fr

**Aide de l'ANR**

254800 €

**Début et durée**

- 18 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>OAKTRACK – Traçabilité ADN des bois de chêne de tonnellerie : espèce &amp; origine géographique</b>
<b>Résumé</b>	<p>L'objectif de ce projet est de valider des outils moléculaires de contrôle de l'origine des bois de chênes utilisés en tonnellerie et de les rendre accessibles aux filières concernées. Deux aspects sont concernés : l'espèce botanique et la provenance géographique. Ainsi, les acteurs de la filière forêt-bois auront à leur disposition des moyens de contrôle de leur production ou de leurs approvisionnements : en amont, les gestionnaires des forêts qui produisent et commercialisent le bois, et en aval, les industriels de la filière vins et spiritueux qui utilisent le bois de chêne pour vieillir leurs vins et leurs alcools. Les organismes gestionnaires (Office National des Forêts ou forêt privée) pourront ainsi certifier la conformité de l'espèce ou de l'origine géographique des grumes commercialisées, en utilisant pour cela un test ADN indépendant et infalsifiable. De même, les œnologues pourront optimiser la maturation des vins et des alcools, en ayant un meilleur contrôle du potentiel aromatique des bois utilisés, par l'identification a posteriori de l'espèce de bois de chêne utilisée. Le travail consistera à valider dans les conditions réelles des filières concernées les résultats de recherches effectuées ces dernières années sur l'identification de l'espèce de chêne et l'origine géographique à partir de bois sec. Un seul test moléculaire combinant marqueurs d'espèces et marqueurs de l'origine géographique sera mis au point, avec deux variantes, selon que le bois à tester correspond à des grumes (ADN peu dégradé) ou à des douelles (ADN plus dégradé, engendrant des contraintes supplémentaires). A l'issue du projet, les outils validés seront transférés à un prestataire de service dans l'optique d'une utilisation industrielle accessible à l'ensemble des partenaires du secteur.</p>
<b>Partenaires</b>	UMR BIOGECO (INRA) INRA Transfert (IT)
<b>Coordinateur</b>	Rémy PETIT - INRA remy.petit@pierroton.inra.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	143676 €

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle** Xylofutur (ex Industries et Pin maritime du Futur)

# Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	oculotransferrine – Utilisation de la transferrine pour la thérapie oculaire
<b>Résumé</b>	<p>Au cours du vieillissement et dans plusieurs pathologies cécitantes comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou des rétinopathies pigmentaires, le fer s'accumule dans la rétine et catalyse la formation de radicaux libres très toxiques conduisant à la mort des cellules photoréceptrices. Notre invention a consisté à utiliser un chélateur naturel du fer et des autres métaux, la transferrine (ou ses dérivés) pour diminuer la quantité de fer toxique dans l'œil et particulièrement dans la rétine. Pour ce faire, la transferrine humaine a été injectée en grande quantité dans la circulation générale par voie ip, ou produite dans l'œil par transgénèse dans la souris Rd 10 ou injecté dans l'œil du rat RCS. Le projet est destiné à 1- déterminer les conditions d'administration de cette protéine dans l'œil de plusieurs modèles animaux de dégénérescence de la rétine et d'évaluer les résultats en les comparant à ceux obtenus par injection générale ip. . On peut aussi faire produire la transferrine in oculo par transfection de son gène dans des cellules de l'œil ou activer son expression naturelle ou retarder sa dégradation. 2- confirmer ces résultats à d'autres modèles animaux de dégénérescence rétinienne 3- rechercher les régulateurs naturels de l'activité de la transferrine injectée ou produite in oculo au cours de pathologies dégénératives sur la survie des photorecepteurs, cônes et bâtonnets, et sur le mécanisme de la phagocytose des segments externes par les cellules de l'épithélium pigmentaire. On réduira ainsi la quantité de fer libre ou lié toxique et on protégera la rétine contre la dégénérescence grâce à la grande affinité naturelle de la transferrine pour le fer et à ses propriétés neuroprotectrices. Le but de ce projet est de valider et de définir les conditions d'utilisation de la transferrine comme chélateur de fer pour le traitement de pathologies oculaires dégénératives expérimentales, conditions qui seront ensuite transposables à l'homme et devraient conduire à des procédés licenciables ou à la création d'une entreprise. Il est aussi de poursuivre la protection par des brevets des nouvelles molécules ou des procédés qui seront mis en évidence au fur et à mesure de ces études.</p>

<b>Partenaires</b>	Centre de recherches des cordeliers UMRS 872 Equipe 17 (CRC) INSERM Transfert
<b>Coordinateur</b>	yves courtois - INSERM DE PARIS 6 yves.courtois@inserm.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	260000 €
<b>Début et durée</b>	- 24 mois
<b>Label pôle</b>	

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	OPTIVAC – Développement d'une nouvelle technologie de vectorisation de molécules biologiquement actives: applications vaccinales, basées sur la délivrance d'antigène/adjuvant aux cellules dendritiques.
<b>Résumé</b>	<p>La vectorisation de molécules biologiquement actives permettant leur délivrance sélective aux cellules cibles constitue un objectif d'importance majeur puisque cette stratégie permet de potentialiser l'activité de ces molécules, mais aussi de limiter leurs effets secondaires. En particulier, en vaccinologie, la délivrance sélective d'antigènes d'intérêt vaccinal aux cellules dendritiques représente un domaine d'investigation des plus actifs et s'avère particulièrement prometteur pour l'élaboration de nouveaux candidats vaccins contre des agents infectieux ou des cancers. En effet, les cellules dendritiques constituent les seules cellules du système immunitaire inné capables d'activer les lymphocytes T naïfs, ce qui est indispensable pour induire des réponses immunitaires protectrices. Selon leur phénotype, ontogénie, localisation et fonctions spécialisées, les cellules dendritiques sont divisées en différentes sous-populations, incluant les cellules dendritiques lymphoïdes, myéloïdes et plasmacytoïdes, identifiés tant chez la souris que chez l'homme. De nombreuses données de la littérature montrent que le niveau des réponses immunitaires adaptatives, ainsi que la différenciation et la spécialisation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes auxiliaires Th1, Th2 ou Th17, ou en T régulateurs, ainsi que l'activation des lymphocytes T CD8+ sont orchestrés par les diverses sous-populations de cellules dendritiques. Par conséquent, la mobilisation et l'activation de ces dernières par leur ciblage direct in vivo grâce à des marqueurs de surface spécifiques, représente une voie critique pour le développement de vaccins préventifs et/ou thérapeutiques contre des cancers ou des maladies infectieuses. Nous avons récemment développé une technologie de vectorisation permettant de délivrer de façon hautement flexible une ou plusieurs molécules biologiquement actives, et notamment des antigènes et/ou des adjuvants, à diverses cellules cibles et en particulier à des sous-populations de cellules dendritiques. Contrairement aux autres technologies développées à ce jour, notre stratégie</p>

permet d'adresser des composés biologiquement actifs, peptidiques ou non-peptidiques, à des sous-populations de cellules bien définies. Ces composés peuvent être des polypeptides ou des sucres, lipides ou oligonucléotides, de grande taille. L'application de cette technologie à la vaccination permettra d'adresser, de façon hautement spécifique et contrôlée, des doses nécessaires et suffisantes d'antigènes et adjuvant à la même sous-population de cellules dendritiques, sélectionnée en fonction du type d'immunité adaptative à initier. Ceci permettra d'induire des réponses immunitaires optimales et protectrices, sans induire de réponses inflammatoires indésirables, fréquemment liées à l'administration d'adjuvant. La preuve de concept et la faisabilité de notre approche ont été solidement établies dans divers modèles expérimentaux, allant de la synthèse et la purification des molécules vectorisées jusqu'à l'induction in vivo de réponses immunitaires adaptatives. L'ensemble de ces résultats a donné lieu au dépôt d'une demande de brevet Européenne en Décembre 2009. L'objectif de ce projet actuel est de renforcer les résultats obtenus, afin d'étayer les revendications de ce brevet et de renforcer la propriété intellectuelle protégeant cette technologie. De plus, ce projet a pour objectif la mise en oeuvre de cette technologie pour la mise au point de vaccins prophylactiques ou thérapeutiques efficaces dans des domaines particulièrement prioritaires en santé publique et au niveau économique, et en particulier, pour la tuberculose pulmonaire et les cancers dus à l'infection chronique par les papillomavirus humains (HPV). Notre projet conduira à une valorisation rapide de cette technologie au niveau industriel.

**Partenaires**

Unité de Régulation Immunitaire et Vaccinologie. Institut Pasteur (IP)  
Czech Academy of Sciences (CAS)  
Direction des Applications de la Recherche et des Relations Industrielles (DARRI Institut Pasteur)

**Coordinateur**

Claude LECLERC - IP  
claude.leclerc@pasteur.fr

**Aide de l'ANR**

261740 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

# Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	PELICAN – Perception, Localisation et Cartographie Radar pour les milieux Naturels
<b>Résumé</b>	<p>En environnement extérieur, les systèmes de perception classiques atteignent des limitations techniques : les ultrasons sont perturbés par le vent, les systèmes optiques tels que le laser ou la vision sont sensibles aux variations d'éclairement, à la pluie, au brouillard ou à la poussière. Le Cemagref poursuit depuis plusieurs années des travaux de recherche pour apporter des solutions innovantes au problème de la perception en milieu extérieur. Nous avons ainsi développé un radar imageur original à modulation linéaire de fréquence. Placé sur un véhicule, ce radar muni d'une antenne tournante, est capable de dresser une cartographie 2D de l'environnement en utilisant le déplacement du porteur. Aujourd'hui, les avancées obtenues permettent d'envisager un dépôt de brevet et un transfert en vue d'une industrialisation. L'objectif est ici de réaliser le radar PELICAN, qui constituera une synthèse de travaux de recherche menés par le Cemagref dans le domaine du radar au cours de précédents projets afin d'aboutir à un système proche d'un produit commercialisable. Les travaux complémentaires qui seront conduits dans ce projet ont pour ambition de faire du capteur un système de perception capable de répondre aux attentes de la robotique mobile d'intervention (séismes, incendies, zones difficiles) ainsi qu'aux nouveaux besoins exprimés dans le domaine environnemental. C'est pourquoi nous avons choisi pour démontrer les potentialités de la technologie, de l'associer à une application de cartographie destinée au suivi géomorphologique de cours d'eau. Cette application qui validera les travaux réalisés sur le radar et sur les logiciels associés, s'inscrit dans les préoccupations actuelles de suivi et de protection de sites naturels, notamment la gestion de la ressource en eau qui devient aujourd'hui un enjeu majeur. Les travaux seront appuyés par une cellule de valorisation qui s'impliquera dans la protection des résultats et proposera une stratégie de valorisation adaptée au projet.</p>
<b>Partenaires</b>	Cemagref UR-Technologie et systemes d'information pour les agrosystemes (Cemagref UR-TSCF) Cemagref DVT Delegation Valorisation Transfert (Cemagref DVT)

**Coordinateur** Marie-Odile MONOD - Cemagref UR-TSCF  
marie-odile.monod@cemagref.fr

**Aide de l'ANR** 184499 €

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle** VIAMECA

# Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>PlasmoSC – Optimisation et validation in vivo d'un nouveau type d'agent antipaludique</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le paludisme est un fléau majeur qui touche plus de 300 à 500 million de personnes à travers le monde avec une mortalité annuelle estimée à 1 millions de morts. La propagation du parasite est due à l'émergence de formes résistantes à presque tous les traitements anti-paludiques connus. Ayant comme contrainte de produire des médicaments bon marché, la plupart des recherches se focalisent sur des familles de principes actifs connues, même si leur valeur thérapeutique peut être remise en cause par l'existence de formes de résistance connues sur la cible biologique. Dans ce contexte, l'objectif de ce projet est de proposer un nouveau traitement à l'aide d'un composé structuralement différent des médicaments existants (Spiro-Cyclohexadiénone), ce qui pourrait conduire à identifier à terme un nouveau mécanisme d'action. Deux familles de composés antipaludiques, la quinine et l'arthémisinine, ont été extraites de plantes sélectionnées à partir de la pharmacopea traditionnelle pour leur vertu à lutter contre la fièvre. Inspirée par cette approche, une nouvelle classe de molécules naturelles, les aculéatines, a été identifiée à partir d'une plante utilisée dans la médecine traditionnelle de Papouasie Nouvelle-Guinée pour soigner les fièvres (zone impaludée). Depuis quelques années, nous avons démontré qu'une réaction biomimétique hautement efficace résultant d'une réaction cascade à liaisons multiples aboutissait à la formation directe de la structure polyspirannique de l'aculéatine, à partir d'un simple phénol et d'une fonction carbonyle. En maîtrisant cette technique, nous avons pu réaliser la construction rapide et simple de molécules structuralement complexe ayant les caractéristiques essentielles comme agents antiparasitaires, éclairant ainsi des données sur les relations structure/activités. Nous travaillons actuellement sur le développement de molécules ayant plusieurs avantages : i) une efficacité in vitro sur <i>P. falciparum</i> à une concentration nanomolaire et avec un indice de sélectivité supérieur à 100 (l'efficacité sur parasite en comparaison avec la cytotoxicité sur érythroblaste humain), avec un effet très rapide, ii) une efficacité sur le parasite à tous les stades sanguins et iii) un groupement « pharmacophorique</p>

double », lequel amplifie l'activité biologique. Au cours des 24 mois du projet, nous proposons d'étendre la preuve de concept avec pour objectifs d'augmenter les activités in vitro d'une magnitude de l'ordre de un et d'être capable d'éliminer le parasite à l'étape sanguine avec le modèle rongeur. Le but est d'amener un nouveau candidat à l'étape du développement médicamenteux au niveau de son profil pharmacologique et d'efficacité. Ce candidat-médicament peut être lancé ensuite vers des essais précliniques qui impliqueront des études détaillées en association avec des groupes pharmaceutiques (transfert de licence).

**Partenaires**

Université Joseph Fourier (UJF)  
Dynamique des Interactions Membranaires Normales et Pathologiques (CNRS)  
UJF-Filiale, Floralis (Floralis)

**Coordinateur**

Yung-Sing Wong - UJF  
yung-sing.wong@ujf-grenoble.fr

**Aide de l'ANR**

248248 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

LYON BIOPOLE

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>RHEACTIF – Rhéologie acoustique: Transfert vers l'industrie. Application aux fluides cosmétiques et bétons.</b>
<b>Résumé</b>	<p>De nombreuses problématiques industrielles sont liées à la caractérisation des propriétés viscoélastiques des matériaux, dans des domaines aussi variés que la cosmétique/pharmaceutique, les ciments et bétons, l'agroalimentaire, les polymères et les produits pétroliers. Il est fondamental pour ces industries de pouvoir caractériser et prédire les comportements mécaniques en dynamique de ces produits : propriétés viscoélastiques d'un élastomère, propriétés d'étalement d'une peinture, d'un rouge à lèvres, d'un vernis ou d'un béton, fluidité, texture ou toute autre propriété sensorielle d'un aliment ou d'une crème cosmétique, processus de changement de phase (polymérisation, gélification), etc... Des appareils ont été développés pour mesurer ces propriétés rhéologiques: les rhéomètres (modules viscoélastiques de cisaillement dans les fluides) et les analyseurs mécaniques dynamiques (DMA, principalement adaptés à la mesure des modules élongationnels et de cisaillement dans les semi-solides et solides). Cependant, ils sont parfois peu adaptés à certaines applications (mesures intrusives, problèmes de contamination ou destruction de l'échantillon, gamme de fréquence limitée). Dans un domaine de recherche différent, celui de l'acoustique, le laboratoire INSERM U930 (Tours) a développé une méthode innovante, basée sur un couplage d'ondes, permettant de mesurer les propriétés viscoélastiques non linéaires de volume. Tout d'abord développée pour la quantification du micro-endommagement osseux, cette technique sans contact a révélé un champ d'applications plus large, notamment pour la mesure des propriétés viscoélastiques de volume de produits industriels complexes (fluides, pâteux, solides). Cette méthode appelée rhéologie acoustique, qui a été brevetée et dont la faisabilité a été démontrée, peut offrir une approche différente ou complémentaire aux techniques de rhéologie conventionnelle. Une première étude de marché a montré à la fois un intérêt et une curiosité de la part des industriels, en particulier dans les domaines cosmétique et ciments/bétons, pour cette approche innovante, mais aussi une nécessité de maturation</p>

technique et scientifique avant un transfert de la technologie vers l'industrie. C'est le cœur du projet RHEACTIF, qui rassemble 4 partenaires académiques complémentaires : l'unité U930, qui a mis au point la méthode de rhéologie acoustique, les unités UMR7615 et UPR3349 pour leur expertise en rhéologie conventionnelle, et la structure de valorisation (SPVC) de l'Université de Tours. D'un point de vue technique, il est prévu dans le cadre de ce projet de développer un prototype de rhéologie acoustique. En particulier, RHEACTIF permettra d'optimiser et intégrer le module électronique, d'autres financements déjà acquis permettant de développer le module mécanique. D'un point de vue scientifique, il est fondamental de pouvoir comparer les mesures de rhéologie acoustique aux mesures effectuées en rhéologie conventionnelle en routine dans l'industrie et les laboratoires de recherche. En parallèle, une approche plus fondamentale est proposée pour développer un modèle de comportement viscoélastique non linéaire permettant d'identifier les paramètres acoustiques pertinents. Les résultats de ces études conjointes technique et scientifique seront mis à profit pour tester l'applicabilité de la méthode de rhéologie acoustique sur des produits industriels (cosmétiques et cimentaires). Enfin, les aspects économiques et juridiques du transfert de technologie seront étudiés tout au long du projet. Labellisé par le pôle de compétitivité Cosmetic Valley, le projet RHEACTIF se situe dans une dynamique plus ambitieuse de création d'entreprise. En effet, deux chercheurs confirmés du laboratoire U930, Samuel Callé (coordinateur du projet) et Marielle Defontaine, envisagent très sérieusement à l'issue du projet RHEACTIF de créer cette entreprise, Rheacoustics, pour développer et vendre ces nouveaux dispositifs de rhéologie acoustique.

**Partenaires**

UMR Imagerie et Cerveau (INSERM U930)  
Sciences et Ingénierie de la Matière Molle (CNRS UMR 7615)  
Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (CNRS UPR 3349)  
Service Partenariat Valorisation Contrats (SPVC Université Tours)

**Coordinateur**

Samuel CALLE - INSERM U930  
samuel.calle@univ-tours.fr

**Aide de l'ANR**

270755,31 €

**Début et durée** - 24 mois

**Label pôle** Cosmetic Valley

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>RUBI-CLOCK – Horloge compacte à atomes de rubidium basée sur le refroidissement en lumière isotrope</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le projet RUBI-CLOCK vise à faire progresser la technologie d'horloge compacte à atomes froids développée par le SYRTE vers un niveau de maturité technologique suffisant pour permettre un transfert vers le monde industriel. Par rapport à la technologie d'horloge césium déjà développée au SYRTE avec succès, la ligne directrice du projet RUBI-CLOCK consiste à réaliser une horloge compacte basée sur l'utilisation d'atomes de rubidium refroidis par laser. Ce changement d'atomes ouvre des perspectives très intéressantes pour la valorisation industrielle du concept. D'une part, un gain en performance globale est attendu au niveau de l'horloge en raison d'une réduction significative des phénomènes de déplacement collisionnel qui limitent aujourd'hui l'exactitude et la stabilité long terme de l'horloge césium. D'autre part, l'utilisation du rubidium ouvre la voie à la mise en œuvre d'une approche innovante pour la réalisation du banc laser, maîtrisée par les équipes de l'Institut d'Optique, basée sur l'utilisation de composants fibrés standards télécoms à 1560 nm et d'un doublage en fréquence. Cette approche va permettre de simplifier considérablement la problématique de l'approvisionnement des composants nécessaires à la réalisation du banc laser, améliorer encore la compacité du dispositif et enfin grandement faciliter l'intégration du banc qui ne nécessitera aucun alignement. Avec ce projet, une étape importante sera donc franchie pour préparer le transfert du concept d'horloge compacte à atomes froids vers le monde industriel, et progresser vers la mise sur le marché d'un produit offrant un niveau de performance amélioré d'un ordre de grandeur par rapport à l'état de l'art industriel. Ainsi, le projet RUBI-CLOCK vise à amorcer le transfert industriel du concept d'horloge compacte à atomes froids vers la société <math>\mu</math>QuanS, spin-off du SYRTE et de l'Institut d'Optique actuellement en émergence. Le projet de cette société consiste à développer et commercialiser une nouvelle génération d'instruments de haute précision basée sur l'utilisation d'atomes froids, et prévoit de développer une ligne de produits autour des horloges atomiques et des capteurs inertiels de très haute précision. Ce projet</p>

permettra donc, au travers de cessions de licence et d'un transfert de savoir-faire, une excellente valorisation des recherches menées au SYRTE et à l'Institut d'Optique. Un accompagnement du projet sera réalisé par le Service des Relations Contractuelles et de la Valorisation (SRCV) de l'Observatoire de Paris pour offrir une valorisation optimale des résultats de l'étude.

**Partenaires**

SYstèmes de Référence Temps-Espace (LNE-SYRTE)  
Laboratoire Charles Fabry de l'Institut d'Optique (LCFIO)  
Service des Relations Contractuelles et de la valorisation de l'Observatoire de Paris (SRCV)

**Coordinateur**

Noël Prof. Dimarcq - LNE-SYRTE  
noel.dimarcq@obspm.fr

**Aide de l'ANR**

269604 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

# Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>S-Alive – Suppléance au manque ou à l’absence de salive des patients traités par irradiation pour une tumeur des voies aériennes supérieures</b>
<b>Résumé</b>	<p>Toutes les études démographiques montrent une augmentation constante des cancers de la région cervico-faciale, dont la fréquence annuelle de nouveaux cas est estimée à plus de 400 000 dans le monde. En France, l’incidence annuelle des cas de cancers des lèvres, de la cavité buccale et du pharynx correspond à environ 15 000 nouveaux patients par an. 30 à 40% de ces patients (soit 4 500 et 6 000 patients) sont traités par radiothérapie (ou radiochimiothérapie). 90% d’entre-eux développeront, une xérostomie (sensation de bouche sèche) et/ou une asialie ou hyposialie (absence ou diminution de la production de salive) post-radique de façon transitoire ou définitive. Les répercussions peuvent être extrêmement invalidantes allant de la gêne sociale (troubles de l’élocution, instabilité prothétique, troubles de la déglutition) au développement de véritables pathologies associées (troubles du sommeil, candidoses et surinfections bactériennes endo-buccales chroniques, caries dentaires extensives, troubles de la digestion,...) jusqu’à une altération de l’état général avec une dénutrition. A l’heure actuelle, le traitement de ces troubles salivaires fait essentiellement appel à des traitements sialagogues (stimulants de la sécrétion salivaire) si les glandes salivaires sont encore fonctionnelles et, dans le cas contraire, à des substituts salivaires qui sont soit des médicaments, avec un effet pharmacologique, soit des produits avec un mode d’action physique, qualifiés de dispositifs médicaux, dont le but est de suppléer à certaines propriétés physiques de la salive. Ces dispositifs, concurrents à notre projet, sont manuels (spray, gels) ou externes, reliés à une prothèse dentaire amovible. Ces dispositifs sont contraignants (renouvellements fréquents des pulvérisations), peu discrets (dispositifs externes) et/ou non-utilisables (prothèses dentaires inadaptées à de nombreuses situations post-chirurgicales). Leur efficacité est jugée modérée. Notre projet vise à faire la preuve du concept d’un nouveau dispositif médical implantable pour les troubles graves de la sécrétion salivaire occasionnés par l’irradiation cervico-faciale chez les patients atteints d’un cancer des voies aérodigestives supérieures. Il sera</p>

positionné en attente lors de la chirurgie d'exérèse tumorale chez ces patients et sera ensuite connecté à un module motorisé pour actionner la délivrance d'un substitut salivaire optimisé (si xérostomie) ou retiré (absence de xérostomie). Notre projet s'articule autour de 2 axes de recherche parallèles et complémentaires qui consisteront 1) à développer un substitut salivaire avec des fonctionnalités rhéologiques, de lubrification et de mouillabilité adaptées à la pathophysiologie de l'irradiation de la cavité buccale et 2) à développer un système de suppléance salivaire implantable, motorisé et autonome améliorant la distribution intra-buccale de substituts salivaires. L'intégration du contenant et du contenu sera validé lors d'un essai pré-clinique chez l'animal irradié pour faire la preuve du concept d'un nouveau dispositif de suppléance. Dès à présent, le projet associe un projet d'entreprise intégrée à l'Incubateur d'Entreprises Innovantes de Franche-Comté (Cisteo Medical) dédiée au développement et à la fabrication de nouveaux dispositifs médicaux alliant matériel implanté, actionneurs asservis, capteurs et énergie embarquée, en partenariat avec l'école d'ingénieurs en biomédical (ISIFC) de l'Université de Franche-Comté et le CHU de Besançon. La poursuite du développement expérimental du dispositif sera assurée par la suite avec cette future entreprise après la mise en place d'un accord de transferts de technologie avec cette société par la structure de valorisation de l'Université de Franche-Comté.

**Partenaires**

Centre Hospitalier Universitaire de Besançon (CHUB)  
EA4267 Sciences séparatives, biologiques et pharmaceutiques (EA 426)  
Ecole d'Ingénieur en Biomédical de Franche-Comté (ISIFC)  
Institut d'Enseignement et de Recherche en Alimentation, Santé Animale, Sciences Agronomiques et de l'Environnement (Vetagro-Sup)  
Service d'Activités Industrielles et Commerciales (SAIC)

**Coordinateur**

Christophe Meyer - CHUB  
cic-it@chu-besancon.fr

**Aide de l'ANR**

394248 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>SCHISMAL – 1,4-Naphtoquinones rédox pour cibler les parasites responsables du paludisme et de la schistosomiase</b>
<b>Résumé</b>	<p>Nos travaux de recherche antérieurs ont permis la sélection de dérivés 2-benzyl-3-méthyl-1,4-naphtoquinones (benzylNQ) possédant de puissants effets antipaludiques sur des souches variées de Plasmodium falciparum multi-résistantes, actifs chez les souris infectées par P. berghei (par voie intrapéritonéale et par voie orale) et non toxiques chez l'animal. Les composés sont dépourvus de cytotoxicité et ne déclenchent pas d'hémolyse des érythrocytes à plus de 1000-fois la dose effective. Nos observations suggèrent que les têtes de série benzylNQ antipaludiques agissent comme des rédox-cyclers, en étant bioactivés par une cascade de réactions rédox selon une réaction d'oxydation catalysée par l'hème sous les conditions spécifiques trouvées dans la vacuole digestive des parasites, puis par une réduction catalysée par la glutathion réductase (GR) dans le cytosol. Les bio métabolites, les analogues benzoyles (benzoylNQ) ont été démontrés pour agir comme les substrats subversifs les plus efficaces de la glutathion réductase parasitaire décrits jusqu'alors et de réduire, sous forme réduite, la méthémoglobine(Fe<sup>3+</sup>) en oxyhémoglobine(Fe<sup>2+</sup>) dans un cycle rédox. Des benzoxanthones ont été proposées pour être les biométabolites terminaux générés par la cascade de réactions rédox. Ultimement, les benzylNQ antipaludiques de départ affecteraient l'équilibre rédox résultant en l'arrêt du développement du trophozoite, noyant le parasite dans ses propres déchets des voies métaboliques. Plus récemment, parmi les benzylNQ antipaludique les moins puissantes, un nouveau jeu de 1,4-naphtoquinones analogues – distinctes par ses fonctionnalités chimiques sur le noyau 1,4-naphtoquinone a montré de puissants effets schistosomicides in vitro and in vivo. L'optimization des deux têtes de série benzylNQ antiparasitaires actifs d'un point de vue rédox (antipaludique or antischistosomal) est le sujet du présent projet incluant (1) l'identification structurale des biométabolites éliminés chez l'hôte, (2) l'étude des propriétés d'Absorption, de Distribution, de Métabolisme, d'Excrétion, et de Toxicité (ADMET), (3) la synthèse d'analogues métaboliquement résistants, et (4)</p>

l'étude des combinaisons médicamenteuses et des expérimentations en parasitologie comprenant les effets sur gamétocytes (paludisme) ou sur des vers (schistosomiase), (5) des études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques in vivo. La réussite du présent projet (2 ans) sera validée avec la préparation de candidats-médicaments spécifiques avec des effets antipaludiques ou schistomicides plus élevés, respectivement du jeu des deux séries de molécules, conduisant à une guérison complète des modèles murins par voie orale, l'absence de toxicité et l'absence d'hémolyse chez les populations G6PDH-déficientes. Un deuxième brevet, relatif au premier brevet (2008) décrivant la synthèse totale et l'usage thérapeutique de benzylNQ polysubstitués et de leurs biométabolites, est prévu d'être déposé au CNRS, avec des applications antipaludiques ou schistomicides pour les deux sous-séries de 1,4-naphtoquinones. La valorisation de candidats-médicaments sera optimisée en collaboration étroite avec France Innovation Scientifique et Transfert (FIST SA). Une coordination coopérative avec FIST SA et une communication active avec des partenaires industriels seront développés pour guider l'avancement du projet et pour concrétiser des accords de licences.

**Partenaires**

Centre National de Recherche Scientifique- Chimie Moléculaire (CNRS)  
France Innovation Scientifique et Transfert (FIST SA)

**Coordinateur**

Elisabeth Davioud-Charvet - CNRS  
elisabeth.davioud@unistra.fr

**Aide de l'ANR**

249444 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

Alsace Biovalley (ex Innovations thérapeutiques)

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	Sensunique – Optimisation d’un logiciel pour la rédaction de textes techniques de qualité : application-pilote au domaine de la santé.
<b>Résumé</b>	<p>Le projet Sensunique a pour objectif d’optimiser un outil d’aide à la rédaction de textes techniques basé sur un concept de Langues Contrôlées et d’en valider l’opérationnalité sur un corpus réel de textes issus du domaine de la santé ; et par là même, d’en prouver l’utilité, l’applicabilité et l’efficacité en tant que Technologie innovante de l’Information et de la Communication répondant au besoin de structures (publiques et privés) ayant besoin de textes techniques de qualité. Cet outil, dont le prototype existe déjà, répond à deux principaux besoins :</p> <p>a) du côté des rédacteurs techniques / professionnels rédigeant de textes techniques, il a pour objectif d’optimiser le temps de rédaction et la qualité de textes produits ; b) du côté des utilisateurs / lecteurs, qu’ils soient professionnels ou grand public, d’assurer une compréhension parfaite des textes, qu’il s’agisse de transmission d’informations collectives ou individuelles, avec une dimension sécuritaire ou non. Or, pour que ce prototype puisse être transféré vers une entreprise et commercialisé, il faut d’une part l’optimiser (du point de vue des méthodologies linguistiques mises en œuvre, de l’ergonomie utilisateur et du développement informatique), et d’autre part, le valider auprès d’utilisateurs finaux, à travers une application grandeur nature, c’est-à-dire opérationnelle sur un corpus de taille importante et validée par un échantillon représentatif d’utilisateurs. Ceci motive notre candidature. Ce projet prend appui sur le projet ANR LiSe « Linguistique, normes, traitement automatique des langues et Sécurité : du « data et sense-mining » aux langues contrôlées », programme CSOSG 2006, coordonné par le professeur Sylviane Cardey, Centre Tesnière (Université de Franche-Comté, UFC), en partenariat avec l’EA3181/ex-SERF (UFC) et Airbus-France. Suite au succès et aux retombées scientifiques de ce projet, arrivé à son terme en décembre 2009, certains des résultats (Langue Contrôlée et outil d’aide à la rédaction) sont en cours de valorisation par l’UFC, en vue d’une création d’entreprise. Le projet de création est, depuis janvier 2010, accompagné par l’Incubateur d’Entreprises Innovantes de Franche-</p>

Comté, et lauréat des concours suivants : - Concours Numerica 2010, catégorie émergence, - Grand Prix de la Prévention Médicale 2010, - Concours National d'Aide à la Création d'Entreprises Innovantes 2010, catégorie émergence (concours Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche / OSEO). Les résultats espérés à l'issue du présent projet seront donc valorisés à travers :  
- un dépôt de brevet sur une méthodologie de contrôle de la langue française pour la rédaction technique ; - un dépôt auprès de l'Agence de Protection des Programmes ; - le transfert de technologie vers la spin-off issue du projet LiSe qui prendra en charge la commercialisation du produit (si le projet de création de spin-off n'aboutit pas à une création effective, le transfert de technologie se fera vers une autre entreprise).

**Partenaires**

Centre de recherche en linguistique et traitement automatique des langues (Centre Tesnière)  
Laboratoire d'Informatique de l'Université de Franche-Comté (LIFC)  
IFR 133 Ingénierie et Biologie Cellulaire et Tissulaire (IFR 133)  
Service des Activités Industrielles et Commerciales (SAIC)

**Coordinateur**

Izabella Thomas - Centre Tesnière  
izabella.thomas@univ-fcomte.fr

**Aide de l'ANR**

221373 €

**Début et durée**

- 18 mois

**Label pôle**

# Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>Traouiero – TRAduction: Outils Unifiés, Intégrables, Embarquables, et Ressources Opérationnelles</b>
<b>Résumé</b>	<p>Le projet Traouiero vise à permettre l'opérationnalisation d'outils logiciels et de techniques et ressources linguistiques développés jusqu'ici par le GETALP du LIG en tant que prototypes opérationnels. Dans le contexte du Web 2.0, le GETALP a proposé de remplacer le paradigme traditionnel de la traduction, produit cher payé une fois livré, par celui d'accès multilingue, service peu cher sous forme d'abonnement, permettant l'augmentation collaborative de la qualité de "prétraductions" produites automatiquement. Une jeune pousse a été créée autour de ce concept, AXiMAG, BU de Floralis (UJF-filiale) depuis septembre 2009, et en voie de constitution en SAS. AXiMAG commence à valoriser les produits de la recherche du GETALP, et a besoin rapidement de versions "opérationnalisées" et de ressources "passant à l'échelle". D'autre part, le GETALP travaille sur la TA multimodale de livres de phrases, sur smartphones, pour des couples de langues peu dotés, et a anticipé la possibilité de faire de la TA embarquée dans le projet Ariane-Y. Ce projet comporte 3 parties principales, nommées Ariane++, iMAG++, et LING++. Il se trouve que, pour chacune d'elles, nous disposons de produits ou ressources résultant de travaux menés depuis longtemps, et d'autres développés dans des thèses récentes. Il y a actuellement une opportunité unique d'opérationnaliser le tout, en faisant appel à la fois à des permanents de grande expérience, et à 3 postdoctorants très intéressés par l'opérationnalisation des logiciels créés pour leur thèse. La partie Ariane++ du projet Traouiero concerne (1) la finalisation des langages spécialisés (LSPL) d'Ariane-Y et les tests sur iPad/iPod et autres smartphones, (2) l'intégration de SECTra_w comme serveur de corpus de TA, (3) l'intégration de PIVAX comme serveur lexical de TA, (4) l'adaptation smartphone des LSPL Héloïse (ATEF-H, ROBRA-H...) et aux iPad/iPod, (5) la création d'un EDL unifié acceptant les LSPL d'Ariane-Y (+SysQ-Y) et d'Héloïse, (6) l'intégration et les tests sur smartphones. La partie iMAG++ concerne (1) la modularisation du logiciel-iMAG et la création du relais-iMAG, (2) l'organisation en agents avec contrôle par tableau blanc et tâches en boucles infinies, (3)</p>

l'amélioration de l'outil TRADOH d'appel paramétré à plusieurs systèmes de TA, (4) la création de SegDoc, un segmenteur-normaliseur propriétaire meilleur que ceux de Google et autres, (5) la génération automatique spécialisée de systèmes de TA empiriques, spécialisés aux sous-langages des sites Web accédés par iMAG. La partie LING++ concerne (1) la consolidation de systèmes de TA "experts" existants (russe-français, anglais-français, français-anglais), (2) la mise en forme de modules de systèmes de TA pour qu'ils soient utilisables séparément (lemmatiseurs pour russe, français, anglais, allemand; transcripteurs), (3) le passage à l'échelle de la technique OMNIA d'étiquetage sémantique interlingue de textes spontanés (par des lexèmes interlingues UW++ d'UNL), (4) le passage à l'échelle de l'actuelle base lexicale multilingue liée à des UW++: de 200K à 1-2M entrées (avec extraction monolingue et bilingue d'expressions multimots). Chacune de ces 3 parties sera accompagnée par le partenaire de valorisation, qui s'occupera des aspects liés à la propriété intellectuelle, et de la valorisation. Il est important que ce projet débouche sur des produits permettant le développement collaboratif ouvert de ressources linguistiques, et que les logiciels produits puissent être utilisés librement pour la recherche tout en donnant lieu à des rétributions de services associés par les utilisateurs commerciaux.

**Partenaires**

Laboratoire d'Informatique de Grenoble (LIG-GETALP)  
UJF FILIALE (FLORALIS)

**Coordinateur**

Christian Boitet - LIG-GETALP

**Aide de l'ANR**

346515,09 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

MINALOGIC

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>Voltimagmicro – Développement et commercialisation de microscopes optimales pour l'imagerie du potentiel de membrane</b>
<b>Résumé</b>	<p>La compréhension du cerveau nécessite d'analyser les activités électriques et chimiques de plusieurs compartiments neuronaux, en particulier celles des synapses. Il en est de même de l'analyse des déficits fonctionnels de modèles animaux, étudiés dans le but de comprendre les mécanismes synaptiques impliqués dans le cas de certaines pathologies humaines. Dans ce but, seules les méthodes optiques permettent d'effectuer des mesures de l'activité chimique et électrique de structures neuronales à l'échelle micrométrique et sub-micrométrique. Toutefois, l'achèvement de ce type de mesure est bien souvent conditionné à la résolution d'importants problèmes techniques. Ceci nécessite l'optimisation permanente d'une instrumentation optique spécifique, disponible dans très peu d'équipes de recherche. Aussi, le matériel de la plupart des laboratoires, équipés par des grandes firmes industrielles, ne présente pas suffisamment de flexibilité pour effectuer des expériences de ce type. Ces facteurs constituent donc une limite à l'utilisation des mesures optiques pour l'étude des potentiels trans-membranaires. Pour contourner cet obstacle et satisfaire les besoins de cet important marché, les produits doivent être adaptés tant à une application scientifique particulière qu'au budget d'une équipe de recherche. Ceux-ci ne peuvent donc qu'être commercialisés, sous contrat de licence, par une compagnie de plus petite taille présentant une longue expérience pour ce type de produit et de service. S'appuyant sur l'expertise de Marco Canepari et Jean-Claude Vial, ce projet consiste à concevoir et développer des systèmes d'imagerie tensio-dépendant dans le but de les commercialiser. Pour cela, la compagnie CAIRN Research Ltd a été choisie comme partenaire industriel du projet. Cette dernière, dotée d'une longue tradition dans la fabrication de microscopes sur mesure, a d'ors et déjà fait ses preuves dans le champs de la neurobiologie et la cardiologie. Ce projet est envisagé au moment opportun du fait de la récente résolution de problèmes techniques liés à l'imagerie tensio-dépendante. En particulier, l'amélioration consécutive de la résolution de ces mesures ainsi que la limitation des problèmes de</p>

photo-toxicité ouvrent la voie à la diffusion de ces méthodes dans le champs de l'imagerie pré-clinique. Le coordinateur de ce projet est un leader international dans le domaine de l'imagerie tensio-dépendante. Il est l'éditeur du premier manuel sur cette technique. Pour satisfaire les besoins particuliers des clients potentiels, notre système commercial sera développé à partir de deux prototypes : A) un microscope bi-photonique permettant la mesure de signaux tensio-dépendants au niveau de structures sub-micrométriques et B) un microscope combinant l'imagerie tensio-dépendante à d'autres méthodes optiques permettant de corrélérer, dans l'espace et dans le temps, les signaux tensio-dépendants et des signaux chimiques. Nous avons élaboré une stratégie pour évaluer les capacité de notre système : nous mettrons notre dispositif à disposition de scientifiques extérieurs sélectionnés en tant que "clients potentiels", afin d'obtenir les retours nécessaires à sa commercialisation. Enfin, nous fournirons des variantes de notre dispositif, adaptés aux besoins et aux budgets des différents expérimentateurs.

**Partenaires**

INSERM (INSERM)  
Université Joseph Fourier (UJF)  
Floralis-Filiale UJF (Floralis)

**Coordinateur**

Canepari Marco - UJF  
marco.canepari@ujf-grenoble.fr

**Aide de l'ANR**

255000 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle**

## Programme Emergence

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>WHATBONE – Tissu adipeux autologue prélevé extemporanément et particules de phosphate de calcium biphasé pour la reconstruction des pertes de substance osseuse</b>
<b>Résumé</b>	<p>La reconstruction des pertes de substance osseuse est une des grandes difficultés rencontrées par les chirurgiens orthopédistes. Le traitement de référence est la greffe osseuse autologue prélevée sur la crête iliaque. Cependant cette technique est fortement pourvoyeuse de complications postopératoires au niveau du site de prélèvement de la greffe (hématome, infection, douleurs chroniques) et la quantité d'os prélevée peut être insuffisante. Différents substituts osseux disponibles en pratique clinique permettent d'éviter les inconvénients de la greffe autologue mais aucun d'eux n'égale ses performances. La majorité des travaux menés en ingénierie osseuse propose d'associer à ces substituts des cellules souches mésenchymateuses obtenues à partir de moelle osseuse ou d'autres tissus, après plusieurs semaines de culture cellulaire ex vivo. Cette approche est lourde et coûteuse, ce qui limite ses retombées cliniques et ne permet pas de conclure quant à sa réelle efficacité par rapport à l'autogreffe. Notre objectif général (GÉPITOs, coordinateur) est de développer un substitut osseux capable de véhiculer des cellules ostéogéniques, facile à utiliser en pratique clinique car basé sur l'utilisation extemporanée d'un tissu prélevé pendant le temps opératoire, sans culture cellulaire et possédant des propriétés thérapeutiques au moins équivalentes à la greffe osseuse autologue. Basés sur des données récentes de la littérature, nous avons conçu et breveté (2 brevets en 2008) un nouveau biomatériau composé de sang total ou de tissu adipeux (TA) associés à une phase minérale constituée de micro particules calibrées de phosphate de calcium biphasé (BCP). Nous avons montré que ces 2 variantes possédaient de fortes propriétés ostéogéniques in vivo chez la souris. Le biomatériau composite sang/BCP est maintenant en phase de transfert clinique et industriel. Ceci comprend 1) la validation en site osseux chez le chien ; 2) une étude de faisabilité sur cadavres ; 3) une étude clinique pilote sur quinze patients. L'implantation chez le chien a apporté la preuve de concept de l'efficacité de ce biomatériau et la première expérience de faisabilité sur</p>

cadavre a permis de constater les propriétés de malléabilité et d'adaptation du biomatériau à des pertes de substance de taille très variable. L'étude clinique pilote devrait débuter au CHU de Nice début 2011 après obtention des autorisations nécessaires. L'objectif de la présente demande est de poursuivre les études préliminaires menées avec le TA qui montrent chez la souris, que le mélange TA/plasma/particules de BCP est plus efficace que le mélange sang/BCP. En plus de son intérêt sur les plans scientifique et clinique, ce travail est une étape supplémentaire vers l'application finale, ce qui devrait renforcer nos brevets en permettant une phase de transfert de technologie plus rapide vers l'industrie. Ce projet sera coordonné par le laboratoire GÉPITOs, et mené en partenariat entre l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes (ENVN/ONIRIS) et l'Inserm U791 (LIOAD), avec le soutien de la société GRAFTYS qui fournira les microparticules de BCP et de la société FIST pour la valorisation et le transfert de technologie. Il comprend : 1) Tâche 1 : Coordination ; 2) Tâche 2 : Mise au point du protocole de préparation du biomatériau, applicable au bloc opératoire à partir d'un prélèvement de lipoaspiration ; 3) Tâche 3 : Validation en site osseux chez le chien qui représente un excellent modèle de reconstruction osseuse pour l'homme. Ces expériences seront réalisées à l'ENVN/ONIRIS dans deux protocoles chirurgicaux déjà établis. L'analyse des os greffés sera réalisée par la plate forme technique du laboratoire LIOAD spécialisée dans ce domaine et travaillant déjà en collaboration avec l'ENVN et GÉPITOs; 4) Tâche 4 : Mise au point d'un ancillaire commercialisable pour la préparation du biomatériau ; 5) Tâche 5 : Stratégie de valorisation et de transfert de technologie par la société FIST.

**Partenaires**

CNRS/Université de Nice, Génétique, Physiopathologie, et Ingénierie du Tissu Osseux (GÉPITOs)  
Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation (ENVN/ONIRIS)  
Laboratoire d'Ingénierie OsteoArticulaire et Dentaire (L.I.O.A.D)  
France Innovation Scientifique et Transfert SA (FIST SA)

**Coordinateur**

Nathalie ROCHET - GÉPITOs  
rochet@unice.fr

**Aide de l'ANR**

268830 €

**Début et durée**

- 24 mois

**Label pôle** EuroBioMed (ex ORPHEME)