





DOSSIER DE PRESSE

MiMédI (Microtechniques pour les Médicaments Innovants)

Projet de recherche de spécialisation intelligente financé à près de 80 % par les fonds européens (Fonds européen de développement régional)

Mardi 11 juin 2019

à l'Institut FEMTO-ST,

15 b avenue des Montboucons à Besançon Et à l'Etablissement français du sang (EFS) Bourgogne-Franche-Comté, 8 rue du Dr Jean-François Xavier Girod à Besançon



Sommaire

- 1. Communiqué de presse
- 2. MiMédI (Microtechniques pour les Médicaments Innovants)
- 3. Les partenaires industriels
- 4. Les partenaires académiques
- 5. Equipements présentés
- 6. Les fonds européens et les projets en lien avec la recherche
- 7. Contacts presse

































1. COMMUNIQUE DE PRESSE

MiMédI (Microtechniques pour les Médicaments Innovants)

Projet de recherche de spécialisation intelligente financé à près de 80 % par le Fonds européen de développement régional

Marie-Guite Dufay, présidente de la Région Bourgogne-Franche-Comté,

Patrick Ayache, vice-président de la Région en charge de l'action européenne et internationale,

Jacques Bahi, président de l'Université de Franche-Comté,

Laurent Larger, directeur de l'Institut FEMTO-ST,

Pascal Morel, directeur de l'Etablissement français du sang (EFS) Bourgogne-Franche-Comté,

Chantal Carroger, directrice générale du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Besançon,

Emmanuel Beuffe, président directeur général de l'entreprise ILSA,

et Philippe Saas, directeur de l'UMR 1098 RIGHT (interactions hôte-greffon-tumeur & ingénierie cellulaire et génique),

en partenariat avec **Bpifrance**,

présentent avec les équipes de FEMTO-ST et de l'Etablissement français du Sang (EFS) Bourgogne-Franche-Comté, le projet MiMédI (Microtechniques pour les Médicaments Innovants), et les équipements de recherche correspondants.

Ce projet, d'une durée de quatre ans, représente un investissement de 13 614 711,32 euros, dont :

- près de 80 % sont financés par le Fonds européen de développement régional (10 211 026,83
- 584 000 euros proviennent du fonds régional d'innovation (FRI Recherche) de la Région Bourgogne-Franche-Comté : le fonds régional d'innovation participe au financement de l'innovation issue de la recherche publique et d'entreprises ; il est constitué à l'initiative de la Région auprès de Bpifrance Régions qui en assure la gestion;
- et 2 819 684,49 euros de l'autofinancement.

Le financement global intervient pour le process d'une part - participation à la construction d'un bioréacteur modulaire, sorte de mini salle blanche - et pour le produit d'autre part - financement des premiers essais précliniques et cliniques.

MiMédI est la concrétisation d'une collaboration forte entre partenaires industriels* et académiques régionaux :

- Six partenaires industriels: ILSA, Diaclone, Bioexigence, Aurea Technology, Med'Inn'pharma,
- Quatre partenaires académiques régionaux : Université de Franche-Comté, Etablissement français du sang (EFS), Centre hospitalier universitaire et FC Innov'.

MiMédI a pour objectif de fabriquer des médicaments innovants (Médi), récemment émergés, basés sur l'utilisation de « cellules-médicaments » dotées de nouvelles fonctions physiologiques, ou de caractéristiques biologiques qui s'inspirent des processus naturels de l'organisme, pour participer à la recherche de nouvelles solutions de traitement pour les patients en impasse thérapeutique. Les médicaments innovants nécessitent de mettre en œuvre des technologies complexes et coûteuses.

MiMédI a pour ambition de rationaliser leur fabrication en apportant de nouvelles solutions techniques et en optimisant l'ensemble des étapes nécessaires à leur production. Pour ce faire, MiMédI associe des laboratoires de recherche et des industriels francs-comtois aussi bien issus des sciences de l'ingénieur que de l'ingénierie cellulaire. Le projet vise à associer des compétences en microtechniques à celles de la production de

































médicaments de demain, ouvrant ainsi la voie à une filière porteuse d'avenir s'inscrivant dans une stratégie de spécialisation intelligente. Il permettra la structuration d'une filière autour des médicaments innovants allant de la fabrication jusqu'à la mise sur le marché, avec des retombées en termes d'emplois dans la région.

*Ce travail collaboratif met en synergie les savoir-faire technologiques de Ilsa, FEMTO-ST, FEMTO-Engeneering, AUREA Technology avec les savoir-faire et connaissances de l'UMR 1098 RIGHT, Diaclone, Smaltis, BioExigence et Med'Inn'Pharma.

Implication dans le projet :

Partenaire	Nb personnes impliquées	ETP
Ilsa (Leader)	9	7.9 ETP sur 4 ans
AUREA	5	0.7ETP sur 4 ans
Diaclone	8	1.3ETP sur 4 ans
Smaltis	3	0.15ETP sur 4 ans + 1 ETP sur 2 ans
BioExigence	2	0.05ETPsur 4 ans
Med'Inn'Pharma	4	0.5 ETP sur 4ans
FEMTO-Engenee	ring 5	2.3 ETP sur 4 ans
FEMTO-ST	25	3 ETP sur 3 ans, 1 ETP sur 2ans, 1 ETP sur
		18mois, 1 ETP sur 1an, 2 thèses
		et 14 stages, 1 ETP permanent
UMR1098 RIGH	Γ 8	2 ETP sur 3 ans, 3 apprentis sur 1 an, 1 thèse, 2
		stages, 0.4ETP permanents
EFS	9	4 ETP sur 4 ans, 2 ETP sur 2 ans































2. MiMédI (Microtechniques pour les Médicaments Innovants)

Les médicaments innovants (Médi) ont récemment émergé afin de proposer de nouvelles solutions de traitement pour les patients en impasse thérapeutique ou pour de nouvelles thérapies. Ces Médi sont basés sur l'utilisation de « cellules - médicaments » dotées de nouvelles fonctions physiologiques, de caractéristiques biologiques ou de propriétés reconstitutionnelles qui s'inspirent des processus naturels de l'organisme.

Or, la fabrication de ces médicaments nécessite de mettre en œuvre des technologies complexes de tri cellulaire, d'amplification, de transduction génétique, d'amplification-division, d'activation ; et ce à plusieurs étapes de la production et le tout dans un environnement maitrisé de type salle blanche.

Compte tenu de ces différentes contraintes de fabrication, leur production est donc coûteuse. C'est pourquoi une nouvelle conception du mode actuel de production et de qualification des médicaments innovants a été nécessaire.

C'est dans ce contexte qu'intervient le projet MiMédI (Microtechniques pour les Médicaments Innovants). Il prévoit d'associer des compétences en microtechniques (microfluidique, acoustique, vision, automatisme, nano et micro-technologies) à celle de la production de médicaments personnalisés de demain dans une enceinte réduite et hermétique qui pourra être installée au lit du patient.

Associant dix partenaires (six entreprises privées, trois partenaires académiques et un organisme de transfert), ce projet d'envergure s'articule autour de deux points de vue complémentaires visant :

- Le développement de méthodes innovantes de production (point de vue process) qui consistera à valider un bio-réacteur modulaire intégrant différents modules représentant les différentes étapes de production du médi, une sorte de salle blanche autonome pouvant s'adapter à tout type de laboratoire. La validation de ce bio-réacteur permettra de limiter les coûts de fabrication et d'être au plus près du patient.
- La mise sur le marché de médicaments innovants issus du « vivant » (cellules médicaments) permettant des perspectives et des stratégies nouvelles de traitement en alternative ou en complément aux traitements actuels par voie chimique (point de vue produit).

En parallèle, la production, la qualification et l'évaluation de ces médicaments innovants dans des indications thérapeutiques (certains cancers et maladies inflammatoires) chez une population précise de patients seront réalisées.

Les apports de ce projet seront donc nombreux avec notamment :

- La possibilité de revoir et de simplifier la gamme de production grâce aux nombreux apports technologiques et conceptuels en microfluidique, acoustique, vision, automatisme, nano et microtechnologies.
- L'optimisation de la fabrication des médicaments innovants par l'apport des microtechniques pour réduire les coûts de fabrication et augmenter le nombre et l'accès de ces stratégies thérapeutiques aux phases d'évaluation chez l'homme.

Ces développements permettront à terme de faciliter la mise sur le marché des médicaments innovants afin de lutter contre les problèmes de santé publique tels que le cancer, l'inflammation ou la réparation tissulaire.

Ce projet régional d'envergure vise ainsi à optimiser la production des médicaments innovants et à réduire leur coût de fabrication pour faciliter l'accès à ces nouveaux traitements personnalisés qui proposent une alternative ou un complément aux traitements actuels réalisés par voie chimique. Leur mise sur le marché devrait ainsi permettre de lutter plus efficacement contre les problèmes de santé publique tels que le cancer, l'inflammation ou la réparation tissulaire et de produire au plus près du patient.

































3. Les partenaires industriels













Ilsa - Marchaux

Leader du projet, spécialiste en micromécanique et en mécatronique, fabricant reconnu d'instruments d'analyses pour laboratoires.

Chef de file du projet, Ilsa a en charge l'étude du démonstrateur technologique de fabrication d'un médicament innovant ainsi que son industrialisation.

Smaltis - Besançon

Société de biotechnologies, spécialisée dans les domaines de la bactériologie et de la biologie moléculaire.

De par son expertise et sa capacité à proposer des solutions nouvelles, Smaltis apporte au projet sa compétence autour des moyens d'identification nouveaux et innovants de contaminations bactériennes lors du processus de fabrication du médicament innovant et sa compétence autour des bioseringues bactériennes pour réaliser la transgénèse.

Auréa - Besançon

Spécialisé dans une nouvelle génération d'instruments de mesures optiques basés sur des technologies de comptage de photons cap.

Auréa apporte son savoir-faire en détection d'événements rares nécessitant une très grande sensibilité, comme par exemple, la détection de la présence de cellules en très faible quantité ou la présence de molécules spécifiques dans un mélange, ou d'une contamination bactérienne à très bas bruit de par son expertise dans la détection ultra-sensible, l'émission - l'excitation laser, la transmission/émission fibrée, les capteurs optiques dans l'infra-rouge ou la lumière visible déportés ou non, l'électronique de pilotage ou de traitement du signal.

Diaclone - Besançon

Spécialisé dans le développement d'anticorps monoclonaux et de tests d'immunoanalyse biomarqueurs des cellules sanguines saines ou cancéreusesables de détecter de très bas niveaux de lumières.

Par son expertise dans le diagnostic, Diaclone participe au développement de nouveaux tests biologiques pour apprécier la réponse des patients au médicament innovant (biomonitoring), à la qualification des médicaments innovants ou la sélection des patients pouvant recevoir le médicament innovant (Tests compagnons).

Bioexigence - Besançon

Spécialisée dans les domaines de la culture cellulaire notamment autour de la peau et de la cosmétique.

Bioexigence développe actuellement des tests d'efficacité in vitro permettant d'évaluer l'effet de différents principes actifs sur la croissance et la minéralisation des cellules osseuses. Ainsi Bioexigence maitrise les différentes étapes permettant de cultiver des ostéoblastes (cellules osseuses) humains. L'objectif est d'aller plus loin dans l'utilisation de ces cellules et de créer dans un avenir proche un substitut osseux autologue qui pourra être greffé aux patients. Les substituts osseux sont longs à obtenir du fait de la différenciation ostéoblastique (21 jours). Or, le patient en attente de greffe osseuse doit rester hospitalisé et les risques de complications sont nombreux. Pour les chirurgiens orthopédiques une diminution du temps d'obtention de greffon serait une grande avancée technologique. C'est pourquoi des



































dispositifs permettant d'obtenir plus rapidement le substitut osseux seront testés. Bioexigence est donc à ce titre un utilisateur des résultats du projet et du démonstrateur.

Med'Inn'pharma - Besançon

Spécialisé dans le développement de médicaments innovants inspirés de processus biologique naturels de l'organisme

Spin off de l'UMR1098.

Med'Inn'pharma maitrise l'ensemble des processus de création d'un médicament innovant et peut apporter son expertise dans toutes les étapes de leur fabrication. La société ayant pour objectif la mise sur le marché d'un médicament innovant, elle sera aussi un utilisateur du démonstrateur.

































4. Les partenaires académiques





EFS - Besancon

Établissement public garantissant l'autosuffisance nationale en produits sanguins labiles dans des conditions de sécurité et qualité optimales.

Analyses de biologie médicale, soin au malade, thérapie cellulaire et tissulaire recherche et enseignement. L'EFS Bourgogne Franche-Comté offre un terrain privilégié de production de MTI: ceux issus de ses recherches et d'autres de collaborations dans le cadre d'études cliniques – avec ses savoirs-faire, ses équipes et son infrastructure de production de MTI. Des savoir-faire acquis par la manipulation de la cellule sanguine, l'EFS Bourgogne Franche-Comté s'est spécialisé dans la mise au point de Médicaments de thérapies innovantes en immunothérapie. Il s'est doté des infrastructures de recherche et de production ; ces dernières sont autorisées par de l'ASNM depuis 2016. L'EFS Bourgogne Franche-Comté met ses compétences, en termes de recherche et développement comme en production et qualification des Médicaments Innovants, au service du projet.

UMR1098 Right

Unité Mixte de Recherche 1098 RIGHT (Interactions hôte-greffon-tumeur & ingénierie cellulaire et génique) - Besançon (INSERM, EFS, Université de Franche-Comté) -Besançon

Equipes reconnues à l'échelle internationale : pionnières dans l'utilisation de cellules génétiquement modifiées comme médicament dans le traitement des leucémies (depuis 1990). Développement de nouveaux traitements dans la lutte contre des cancers et des maladies inflammatoires. Sa longue expérience d'étude sur les médicaments innovants fait de l'UMR 1098 Right un atout majeur dans le projet, car elle maitrise tout le processus de l'étude des phases précliniques jusqu'aux phases cliniques précoces.



Unité Mixte de Recherche (CNRS, Université de Franche-Comté, ENSMM, UTBM) associant les Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication avec les Sciences de l'Ingénieur. Besançon

FEMTO-ST possède des savoir-faire en micro-et nanotechnologies, microsystèmes, robotique, informatique, automatique, optique, biomécanique et protéomique qui permettront de franchir de nombreux verrous technologiques dans le projet. Son expertise technologique apporte des solutions innovantes aux outils de productions des médicaments innovants.





CHRU - Besancon

Centre d'Investigation Clinique (CIC) 1431 du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) est labélisé par l'Inserm et la DGOS pour deux activités: les biothérapies, dont font partie les Médi, et l'innovation technologique. Le CIC-1431 est en lien étroit avec les acteurs publics et privés franc-comtois dans ces deux domaines et celui des microtechniques pour la santé en particulier.

Le CICB INSERM 1431, grâce à son module « Biothérapie », participera à la conception et la préparation des études cliniques précoces dont les premiers médicaments innovants candidats feront l'objet, et à la rédaction des documents réglementaires associés. Ainsi, les objectifs du CICB seront de définir et rédiger le(s) protocole(s) des études cliniques précoces (phase I et phase II). De plus, par l'intermédiaire de son module « innovations technologiques », il fera le lien avec les acteurs des microtechniques.

FC INNOV'



FEMTO Engineering - Besançon

Centre de développements technologiques franc-comtois, il est l'interface entre la recherche et les besoins d'innovation des industriels dans le prolongement de FEMTO-ST.

FEMTO Engineering assure en association avec Ilsa et l'EFS la gestion du projet. FEMTO Engineering appliquera ses compétences en structuration de surface par laser femto-seconde, en robotique, en intégration mécatronique et en microfabrication en salle blanche nécessaire pour le développement du démonstrateur technologique.

































5. Equipements présentés

MiMédI est financé pour du fonctionnement et de l'investissement.

A l'Institut FEMTO-ST:

Microscope optique inversé de fluorescence et la platine motorisée en salle AFM, pour l'équipement d'un microscope à force atomique (AFM) de type NanoWizard 3 de la société JPK.

Un microscope à force atomique (AFM) utilise une pointe très fine pour scanner un échantillon biologique vivant à très haute résolution (ordre du nanomètre), afin d'en donner une caractérisation en taille, topographie, élasticité et une cartographie moléculaire. La platine motorisée permet le déplacement contrôlé et automatisé de la pointe AFM et ainsi augmente le débit analytique. Le couplage de l'AFM au microscope inversé de fluorescence offre la possibilité de corréler des paramètres morphomécaniques à des édifices moléculaires via un marquage par fluorescence. Ces analyses permettent d'approfondir les connaissances des MTIs du projet MiMédI.































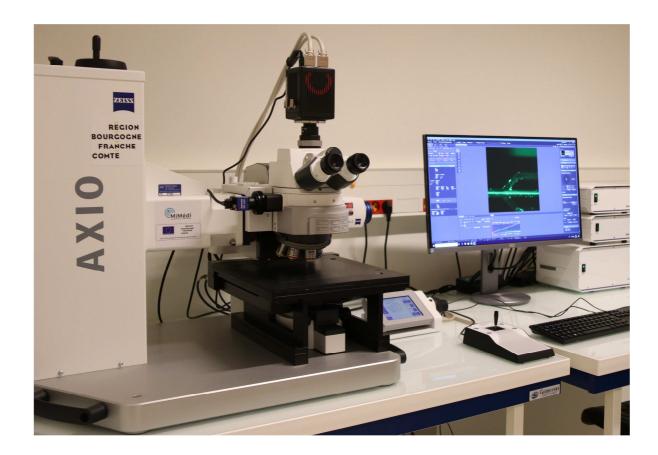






Microscope droit à épifluorescence dédié à l'observation d'objets biologiques et de cellules microfluidiques

Ce microscope droit est unique et transdisciplinaire car il permet à la fois d'observer des échantillons biologiques et des événements au sein de micro-canaux, de réaliser des reconstitutions en 3D, en lumière blanche (transmission et réflexion) ou par fluorescence. Dans le cadre du projet MiMédI, il permet, d'une part de suivre l'évolution des échantillons biologiques, d'observer des particules capturées spécifiquement sur biopuce par résonance plasmonique de surface, et d'autre part, d'aider à la conception de dispositifs micro-fluidiques, notamment acoustiques, améliorant les procédés de production des MTI.





























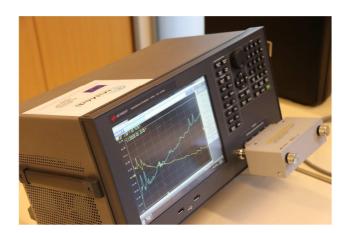






Analyseur d'impédance et de fréquence

Dans le cadre du projet MiMédI, l'analyseur d'impédance et de fréquence permet de caractériser les propriétés de conduction électrique en fonction de la fréquence pour des composants passifs, actifs. Il permet ainsi par exemple, pour les dispositifs résonants, de déterminer les fréquences optimales d'utilisation pour la commande des dispositifs acoustiques permettant la manipulation de fluides et/ou éléments biologiques.



Machine de découpe et de marquage laser :

Dans le cadre du projet MiMédI, la machine découpe laser VLS4.60 permet la gravure, le marquage et la découpe de divers matériaux tel que le verre et les polymères utilisés pour la réalisation de dispositifs microfluidiques. Le principe de la découpe laser est un procédé de fabrication qui consiste à concentrer l'énergie d'un laser sur une faible surface ce qui a pour effet d'élever la température de la matière, jusqu'à vaporisation. De plus, un système de filtration des fumées permet d'éliminer les particules et substances nocives générées lors de la découpe.



































A l'EFS:

11

Le laboratoire MiMédI, situé à l'EFS de Besançon, offre à l'ensemble des partenaires du consortium 100 m² de surface de travail pour mener des expérimentations communes permettant le développement et l'optimisation de la production de médicaments innovants.



































6. Les fonds européens et les projets en lien avec la recherche

Pour coordonner son action, l'Union européenne et ses états membres ont adopté une stratégie de croissance commune aux membres de l'Union européenne : la Stratégie Europe 2020.

Ses objectifs : une croissance intelligente, durable et inclusive.

- Intelligente : pour encourager une croissance fondée sur la connaissance et l'innovation,
- Durable : pour promouvoir une économie plus efficace dans l'utilisation des ressources, plus verte et plus compétitive,
- Inclusive : pour encourager une économie à fort taux d'emploi.

Le plan d'actions se décline en cinq objectifs en faveur de :

- la recherche et l'innovation : investir 3 % du PIB dans la recherche et l'innovation,
- l'emploi : atteindre un taux d'emploi de 75 %,
- l'environnement et du changement climatique : réduire de 20 % des émissions de gaz à effet de serre, diminuer de 20 % la consommation d'énergie, augmenter de 8 à 23 % la part des énergies renouvelables dans la consommation finale,
- l'inclusion sociale : réduire de 20 millions le nombre de personnes en situation de pauvreté et d'exclusion
- l'éducation et de l'enseignement supérieur : réduire le taux d'abandon scolaire à 10 % et porter à 40 % la proportion des personnes de 30 à 34 ans ayant obtenu un diplôme de l'enseignement supérieur.

Pour participer à l'atteinte de ces objectifs, l'Union européenne met à disposition des Etats des fonds européens (FEDER, FSE, FEADER).

En Bourgogne-Franche-Comté, les fonds européens représentent plus de 1,4 milliards d'euros pour la période 2014-2020 et sont notamment mis en œuvre au travers de cinq programmes gérés par la Région Bourgogne-Franche-Comté.

Trois de ces programmes mobilisant le fonds européen de développement régional (FEDER) soutiennent notamment la recherche, l'innovation et la compétitivité des PME, pour un montant global de plus de 83 M€ FEDER.

- Programme opérationnel FEDER-FSE Bourgogne : 42,6 M€ FEDER
- Programme opérationnel FEDER-FSE Franche-Comté et Massif du Jura : 27,5 M€ FEDER
- Programme de coopération Interreg France-Suisse : 13 M€ FEDER

En matière de recherche-développement et d'innovation, l'intervention des programmes doit permettre d'accroître la valorisation des résultats de recherche, d'augmenter les activités de RDI dans les domaines d'activités stratégiques identifiés de la RIS3 (Stratégie de spécialisation intelligente) et de stimuler la recherche partenariale et les projets collaboratifs.

Le programme de coopération Interreg France-Suisse soutient des projets impliquant des partenaires français et suisses.

Depuis le début de la programmation, ce sont plus de 150 projets soutenus par les programmes, avec 49,9 M€ de FEDER.

MiMédI est à ce jour le projet collaboratif ayant bénéficié du montant de FEDER programmé le plus important (10,2 M€ pour un coût total de 13,6 M€).

























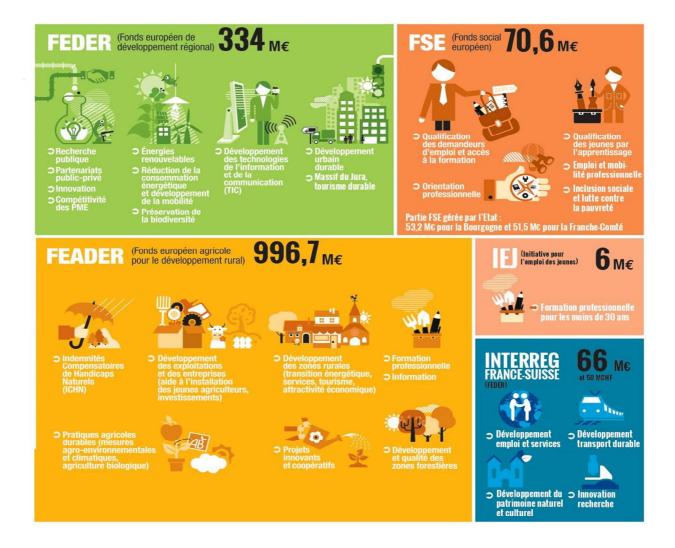








1473 M€ pour des projets pour la période de programmation 2014-2020

































7. Contacts presse

14

Région Bourgogne-Franche-Comté

Marie Souverbie – marie.souverbie@bourgognefranchecomte.fr – tél.: 03 80 44 34 66 Hélène Wokowski-Pierre – helene.wokowski@bourgognefranchecomte.fr – tél.: 03 81 61 61 08

Université de Franche-Comté

Marie Réaux - marie.reaux@univ-fcomte.fr - tél.: 03 81 66 58 11 Pauline Beltz - pauline.beltz@univ-fcomte.fr - tél: 03 81 66 58 87

Institut FEMTO-ST

Aurélie Sabanovic - aurelie.sabanovic@femto-st.fr - tél.: 03.81.66.66.74 Francis Miller - francis.miller@femto-st.fr - tél.: 03 63 08 24 08 Olivier Lehmann - olivier.lehmann@femto-st.fr tél.: 03 81 40 27 99

Etablissement français du Sang

Marion Le Blond - marion.leblond@efs.sante.fr tél.: 03 81 61 56 34 Samira Pecorini - samira.pecorini.ext@efs.sante.fr – tél. : tél. : 03 81 61 56 15 Clémentine Gamonet – clementine.gamonet@efs.sante.fr – tél.: 03 81 61 56 15

Centre hospitalier universitaire (CHU) de Besançon

Emmanuelle Pidoux Simonin - epidoux@chu-besancon.fr - tél.: 03 81 21 87 00

ILSA

Emmanuel Beuffe - E.Beuffe@ilsa-france.com - 03 81 57 90 34

























