



Opinions Libres

le blog d'Olivier Ezratty

Les beaux morceaux de futur de Grenoble – 1

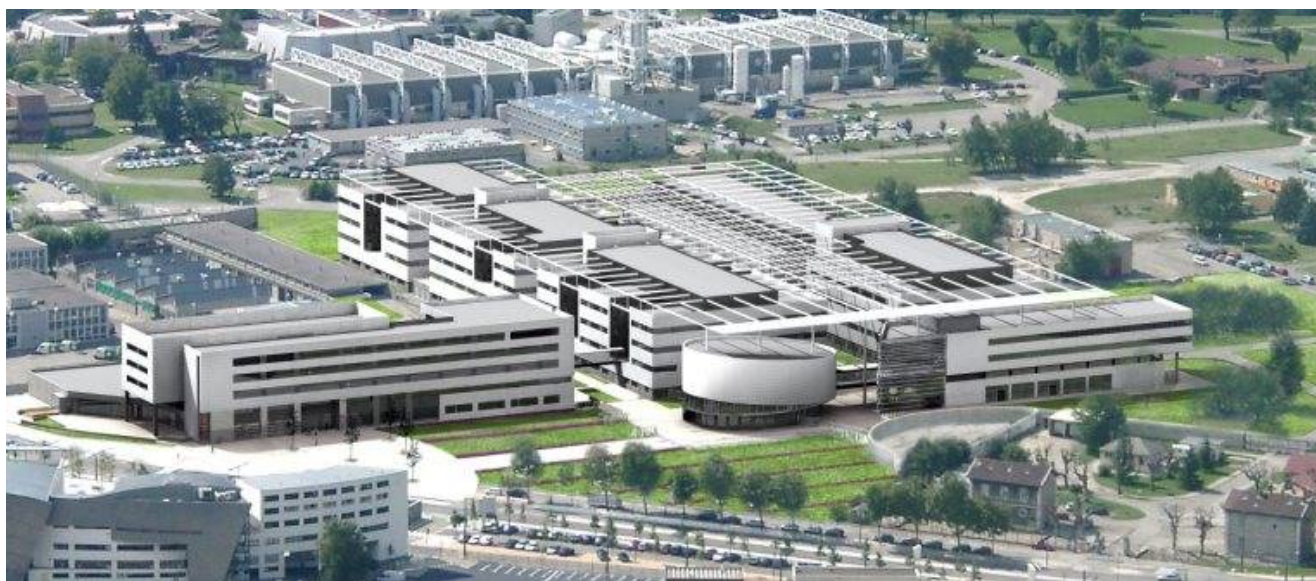
Invité à intervenir le 26 mai 2015 par le pôle de compétitivité Minalogic sur les objets connectés à GEM devant 150 personnes (entrepreneurs, chercheurs, entreprises), j'en ai profité pour faire un tour de quelques laboratoires et startups basés à Grenoble.

Vu du reste de la France et surtout de Paris, Grenoble et sa région est une référence ancienne dans l'univers des nouvelles technologies et surtout des nanotechnologies. J'avais traité de la filière des semi-conducteurs grenobloise après avoir visité **STMicroelectronics** en décembre 2014.

Ce pôle technologique a été en grande partie construit autour des laboratoires de recherche du CEA : le LETI (nanotechnologies), le LITEN (énergie et nanomatériaux) et le LIST (systèmes numériques intelligents), les trois rassemblant pas moins de 4200 personnes. A l'origine, une reconversion progressive de ce temple de la recherche française créé en 1945 pour accompagner la marche vers l'indépendance nucléaire tant civile que militaire. Le poids du nucléaire au CEA a régulièrement diminué. Le E (énergie) reste présent, mais semble moins bien valorisé industriellement.

Le CEA de Grenoble est plus orienté nanotechnologies et santé. Le CEA n'est cependant pas seul. Il y a aussi l'INSERM, l'INRIA, l'Université Joseph Fourier, le dense pôle universitaire d'une ville connue pour la qualité de ses écoles d'ingénieurs ainsi que divers industriels dont certains sont plus ou moins eux-mêmes issus du CEA : **STMicroelectronics** et **SOITEC**, ou encore **Schneider**.

Côté écosystème, le pôle de compétitivité **Minalogic** consolide près de 200 startups autour des laboratoires de recherche de Grenoble. Une partie d'entre elles sont hébergées dans le campus technologique **Minattec**.



On peut aussi citer l'IRT **Nanoelec** (200 personnes, 50m€ de financement annule), une structure créée dans le

cadre des investissements d'avenir et qui pilote de la recherche collaborative avec une bonne part dans les composants CMOS et la photonique, puis dans l'Internet des objets focalisé sur les transports, l'habitat et la santé.

Ce compte-rendu, long comme il se doit malgré son caractère non exhaustif, est découpé en deux parties : la première sur la santé et la seconde sur les nanotechnologies. L'écosystème logiciel local est également important, même si moins connu du fait des autres spécialisées de la région, et je ne le couvre pas dans ce compte-rendu.

Côté santé, Grenoble s'est spécialisé dans les medical devices en liaison avec la masse critique de compétences en nano-technologies et en électronique, Lyon étant plus polarisé sur les biotechs. Les deux pôles travaillent cependant ensemble lorsque c'est possible.

Nanobio

L'une des caractéristiques de l'écosystème de R&D de Grenoble est sa transversalité. Le centre de recherche Nanobio en est une bonne illustration. Il a été créé conjointement par le CEA LETI, l'Université JP Fournier et le CHU de Grenoble. Chacun apporte ses compétences spécifiques pour faire avancer le secteur de la santé. Le centre se focalise sur les "medtechs" qui sont à la croisée des chemins entre la santé et les nanotechnologies (circuits CMOS, optronique, capteurs, circuits souples, écrans, micro-fluidique, etc). Le centre a aussi été à l'origine de la création de nombreuses startups dans le secteur. Il a été alimenté avec un budget total de 40m€. Il héberge notamment 80 chercheurs en médecine.

Ce centre de recherche se focalise sur trois types de technologies :

- Les **outils de diagnostic du vivant** qui détectent la présence de molécules et diverses dans des échantillons, souvent de sang. L'idée est de démocratiser, accélérer et simplifier des tests de laboratoire que les patients font régulièrement et de rendre possible leur réalisation chez soi avec des appareils miniaturisés externes ou implantés. Ces recherches sont très interdisciplinaires. A partir de l'expression du besoin sont associées des disciplines aussi variées que la micro-fluidique, la chimie, l'optique, les matériaux, jusqu'aux techniques de packaging. Plusieurs projets de recherche sont en cours autour des capteurs à rayons X et gamma pour l'imagerie médicale qui ont aussi des applications dans la sécurité (contrôle des bagages dans les aéroports). Les techniques CMOS et de microfluidique ont aussi permis la création de la startup Avalun dont nous parlerons plus loin.
- Des **systèmes d'imagerie moléculaires** qui permettent de détecter de manière non invasive des gènes et autres molécules comme dans les souris de laboratoire. Un projet de marqueurs fluorescents de cancers a ainsi abouti à la création de la société Fluoptics et de son système Fluobeam qui permet aux chirurgiens de bien identifier les zones cancéreuses à éliminer lors d'opérations. Ils ciblent notamment les intégrines, des protéines situées sur la membrane des cellules et qui permettent la communication inter-cellulaire. Elles sont plus nombreuses sur les cellules cancéreuses.



- Des **systèmes de délivrance de molécules** qui passent par des nanomatériaux comme des capsides lipidiques, diffusés sous la marque Lipidots, ou bien des micro-pompes. Ils permettent d'envoyer des médicaments dans des zones bien précises du corps ou bien des marqueurs utilisés ensuite par des systèmes d'imagerie. Ils sont utilisés dans la chimiothérapie cancéreuse, en particulier pour traiter les glioblastomes, des formes aiguës de cancers du cerveau. Ces techniques pourraient notamment servir à implanter des îlots de Langerhans à des diabétiques pour rétablir la production d'insuline dans leur pancréas, via injection intraveineuse.

Ce centre de recherche a alimenté ou a été à l'origine de la création de startups diverses telles que **Avalun** (laboratoire d'analyse personnel qui s'appuie notamment sur le projet Hemoptics d'analyse de coagulation sanguine), **Fluoptics** (capteur de biomarqueurs pour la chirurgie), **Cytoo** (tests in vitro de comportement de cellules), **Natx-ray** (appareillage de cristallographie), **Ethera** (diagnostic de la qualité de l'air), **Multix** (imagerie à rayons X utilisée dans la physique des matériaux), **Psaq** (spectrographie pour détection de protéines), **Mellitech** (anticorps monoclonaux à base de zinc pour le traitement du diabète type II) et **APIX Technology** (MEMS pour la détection de gaz, issue d'un partenariat CEA-LETIT et Caltech).

Il travaille aussi avec des partenaires industriels français et étrangers : **Biomérieux**, le japonais **Horiba** (pour des capteurs d'imagerie CMOS qui filment les cellules en incubation et détectent bactéries et virus, avec rétroéclairage LED), **L'Oréal** (crèmes antirides utilisant des micro-capsules), la startup de cosmétique **Capsum** (qui utilise le même procédé).

Le partenariat le plus étonnant est avec l'américain **Illumina**, le leader mondial du séquençage de l'ADN et du génotypage. Cela vient de l'acquisition par ce dernier de Advanced Liquid Logic, une société américaine qui avait créé une filiale en France. Cette dernière a créé un appareillage d'analyse exploitant de la microfluidique et une technologie d'électro-mouillage (EWOD pour electro-wetting on dielectric) servant au processus d'analyse de l'expression de gènes utilisant la détection de mRNA (messenger RNA, un intermédiaire entre les gènes et les protéines qu'ils servent à fabriquer). La carte et le système de microfluidique sont générique. Ils servent à la préparation d'échantillon, avec la capacité à chauffer ou remuer les réactifs pour la lyse (fractionnement des cellules et de l'ADN) qui évite le passage par centrifugeuse. Ce système est intégré dans le système Neoprep d'Illumina qui permet de créer des bibliothèques d'ADN servant au séquençage pré-natal. Curieusement, Nanobio travaille peu avec le français **Sanofi**.

A noter que le CEA-LETI fait partie de l'alliance européenne **HTA** (Heterogeneous Technology Alliance) avec

le suisse CSEM, l'allemand Fraunhofer et le finlandais VTT. Pour l'instant, elle ne semble cependant pas avoir généré de masse critique de projet soit en nombre soit en amplitude.

Nanobio est aussi complété par **Biopolis**, une structure d'accueil de startups dans la santé, qui en héberge à ce jour une vingtaine.

Clinatec

Clinatec est un autre centre de recherche dans la santé de Grenoble ([vidéo](#)). Créé en 2006, il a intégré en 2012 un nouveau bâtiment de 6000m². A l'origine, le traitement cérébral électrique de la maladie de Parkinson inventé par Alim Louis Benabid (prix Lasker et breakthrough prize in life science" avec Google). Ce procédé de stimulation cérébrale profonde utilise l'envoi d'ondes électromagnétiques dans le cerveau avec des électrodes qui suppriment presque totalement les effets de la maladie de Parkinson. 100 000 personnes ont bénéficié de ces implants à ce jour. Le centre présente l'exemple d'un jeune adolescent parkinsonien traité qui fait du vélo après son opération. La pile qui active ces électrodes tient cinq ans.



Fort de cette expérience, ce centre de recherche "intégrative" est construit de manière originale avec dans un même bâtiment le laboratoire de recherche ainsi qu'un centre d'accueil de patients et de chirurgie. Cela a été rendu possible par le partenariat monté entre le CEA, sous l'égide de Jean Therme, et le CHU de Grenoble. L'ensemble serait unique au monde ! L'autre originalité est que ce centre est financé par appel à du mécénat d'entreprises et de personnalités. Le beau slogan de Clinatec : "*Les malades n'ont pas le temps d'être patients*".

Le centre planche sur les cancers, sur les maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson) et sur les tétraplégies. Le projet le plus impressionnant et lourd en infrastructure est la création de solutions pour redonner le contrôle de leurs membres à des patients tétraplégiques. Ils sont 50 000 en France ! La solution ? Le projet **Emy** et son exosquelette avec membres inférieurs et supérieurs couplé à un système d'électrodes implanté dans la tête du patient. Il pourrait devenir opérationnel en 2016.

On est ici en plein Iron Man et Robocop, mais sans la dimension militaire. Décortiquons les composantes de ce projet :

- Le **capteur EEG** (électro-encéphalogramme) est très différent de ceux des casques EEG grand public comme ceux de NeuroSky ou Muse / Interaxon avec des électrodes réparties à différents endroits du crane. Ici, nous avons un capteur d'environ quatre centimètres de côté qui comprend 64 électrodes très proches les unes des autres. Le capteur doit être non pas posé sur la tête mais implanté à la place du crane pour être en contact avec la dure-mère (membrane extérieure) du cerveau. L'implant est positionné précisément sur la tête à l'endroit du cerveau qui gère la marche est les bras. Il se trouve que cette zone est bien identifiée et se

trouve dans la périphérie du cerveau et pas en profondeur. Une antenne intégrée dans le capteur capte de l'énergie par induction provenant d'un casque. Les électrodes captent des signaux de faible amplitude. Le capteur comprend un circuit intégré ASIC développé par un département du CEA-LETI. Il est couplé à un microcontrôleur de communication sans fil Zarlink utilisant la bande de fréquence de 402 MHz, dédiée aux medtechs.



Le capteur d'ondes cérébrales qui doit être implanté dans le crane de tétraplégiques pour leur permettre de piloter leur exosquelette par "la pensée".

- Le **dos du squelette** comprend deux ordinateurs de type PC qui gèrent la communication avec le capteur et la commande du squelette. Ils ont une base Intel Core i7 et un stockage SSD. La mise au point concerne les algorithmes de prédiction des mouvements.

- L'**exosquelette** de 60 kg construit spécifiquement pour ce besoin rappelle les exosquelettes du japonais Cyberdyne. Il en existe beaucoup dans le monde et ceux-ci sont généralement pilotés par une manette. Ici, l'exosquelette est original car piloté directement par le cerveau du patient via la technique dite BCI (Brain Computer Interface) mise en œuvre par le capteur d'ondes EEG.



- L'**implantation du capteur** nécessite de déterminer avec précision la zone du cerveau à couvrir. Elle passe par un outillage de magnéto-encéphalographie et d'IRM fonctionnelle. Ce repérage de la zone motrice utilise un chirurgoscope, une sorte de GPS du chirurgien qui indique la zone d'implantation. Le procédé fonctionne mieux pour des tétraplégiques récents/jeunes. Des tests ont été réalisés à ce jour avec des singes. Tout ceci est mis en œuvre dans une salle dédiée avec un appareillage EEG Elekta Neurolog (finlandais) installé dans une cage de Faraday de double épaisseur et bimétal pour supprimer les effets du champ magnétique terrestre qui interfèrent avec les ondes cérébrales. La cage est aussi d'origine finlandaise.
- Une **salle de chirurgie ultra-moderne** sert à implanter le capteur EEG dans le cerveau. Le lit est fixe et les instruments tournent autour. Des écrans plats permettent de visualiser la zone opératoire. La salle comprend aussi un Scanner IRM Siemens Symbia True Point Spectecy Siemens qui peut rouler et entourer le patient qui ne bouge pas.



- Enfin, une **salle d'entraînement à la marche** avec l'exosquelette permet l'entraînement du patient. Dans cette salle, l'exosquelette est attaché à des rails au plafond.

La technologie des implants a d'autres utilisations. Elle peut servir à contrôler les récepteurs de la douleur dans le cerveau. Ce qui peut éviter de couper des nerfs ou d'abuser de la morphine, ce qui est courant en fin de vie ou pour pallier des souffrances issues de membres absents. Ils permettent aussi de découvrir en cas d'épilepsie d'où vient la tempête dans le cerveau. Des patients passent pour ce faire un mois avec un implant EEG (électro-encéphalogramme) sous la peau. Le laboratoire a aussi créé un dispositif de carottage "inversé" du cerveau utilisant du silicium nanoporeux. Inversé car le prélèvement est réalisé par les micro-trous de l'extérieur de la sonde et pas par son intérieur. Cela permet notamment d'analyser des cancers de l'hypophyse et des glioblastomes.

Pour la petite histoire, l'ouverture de Clinec a été mouvementée, chahutée par des **manifestations** de groupements écologistes hostiles à ce que l'on pourrait appeler "l'homme augmenté", initiés par "Les Humains Associés" (voir leur tract). Ils voient les traitements de Clinec la porte ouverte à une nouvelle forme de totalitarisme. Et si les électrodes qui redonnent le contrôle de la marche permettaient le contrôle de la pensée ? C'est aller un peu vite en besogne car on est loin de contrôler la pensée avec des électrodes à la périphérie du cerveau ! Ils devraient aussi interroger les patients de la maladie de Parkinson qui bénéficient du traitement par électrodes créé par le Docteur Alim Louis Benabib pour voir ce qu'ils en pensent ! En voilà en tout cas qui seront certainement dans le camp du contre pour ce qui est des conséquences de la singularité !

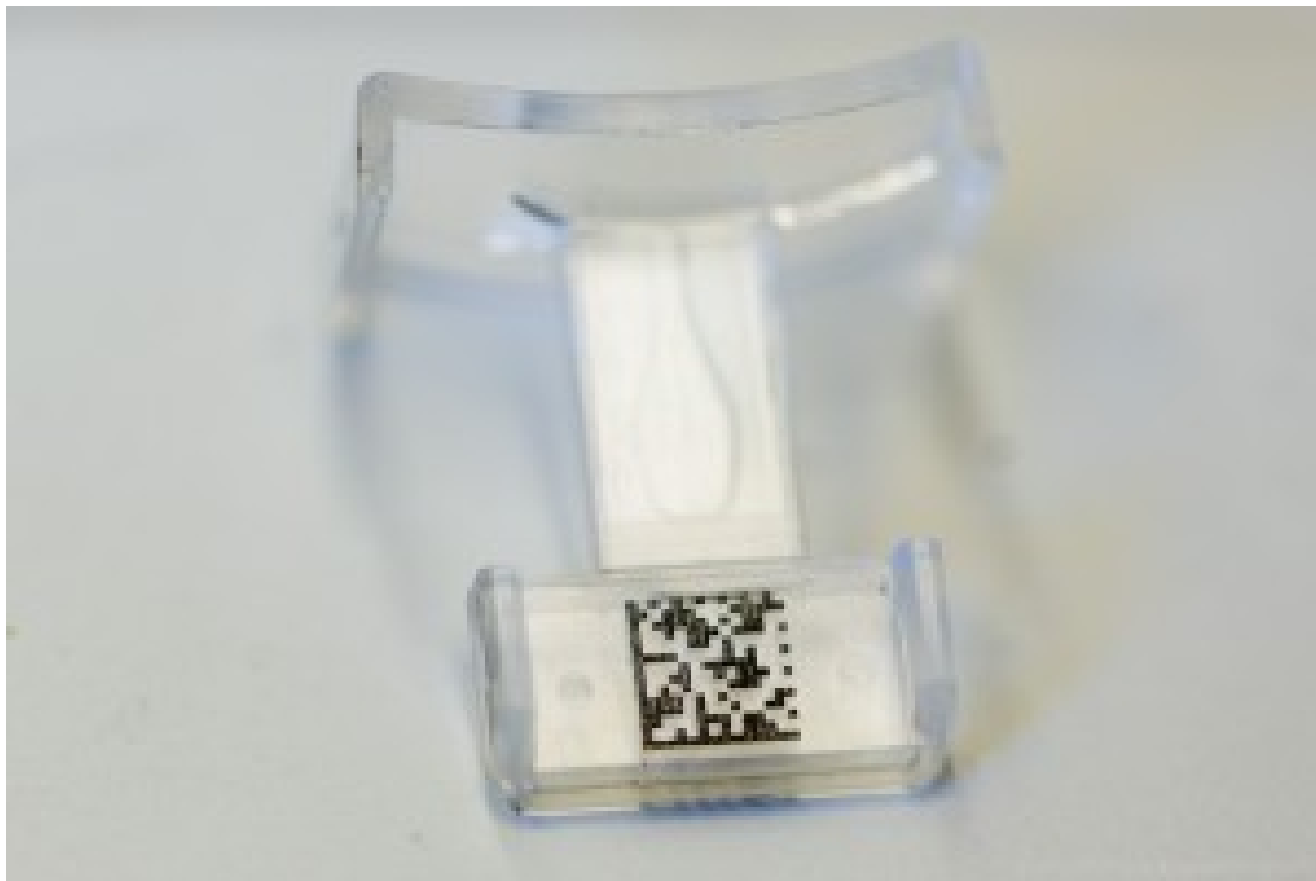
Avalun

J'ai rencontré Vincent Poher et Vincent Bousquet d'Avalun. La startup propose un lecteur portable d'analyses biologiques, le LabPad. Il exploite un capteur de goutte de sang utilisant de la microfluidique et deux capteurs d'imagerie CMOS d'origine Omnivision : l'un de résolution 480×640 pixels pour faire de la microscopie de l'échantillon (avec des pixels monochromes de 2 microns) permettant de faire de la spectrographie par choix d'une source de lumière LED ou utiliser un réactif colorant et un autre capteur pour récupérer le code barre. L'ensemble fonctionne avec un processeur ARM3 d'origine STmicroelectronics et une liaison radio BLE (Bluetooth Low Energy) avec une application mobile. Ils proposent leur propre application et sont aussi ouverts à des applications tierce-partie de télémédecine.



Le Labpad de Avalun permet de mesurer plusieurs paramètres biologiques du sang avec un système de languettes interchangeable. Première mesure proposée : le taux de coagulation du sang, utile pour les patients sous traitement anticoagulant après un AVC ou un infarctus.

L'intérêt de ce LabPad est de pouvoir servir à réaliser plusieurs tests biologiques différents. Il est prévu d'en supporter plus d'une dizaine de différents alors que les appareils les plus généralistes supportent seulement jusqu'à trois mesures dans la même catégorie. Il utilise une minuscule goutte de sang (3 micro-litres) et fonctionne de manière isotherme (température stable et contrôlée).



La languette de test adaptée à chaque test. Elle comporte une partie de microfluidique qui intègre un réactif et un code barre qui permet d'identifier le test.

La première application est la mesure du taux de coagulation du sang pour les malades ayant eu un AVC et sous traitement anticoagulant. D'autres tests sont prévus comme la créatinine (évalue la fonction rénale), l'hémoglobine, les bilans lipidiques (cholestérol, triglycérides), de la PCR isotherme qui peut servir à qualifier une grippe, la mesure précise de la glycémie et la mesure des fibrinogènes (les fibres du sang qui provoquent la coagulation).

L'appareil qui fait environ 15 cm de long pourra être encore plus miniaturisé, la part occupée par le capteur ne représentant que 20% de la version actuelle. Son prix de vente sera de 700€, soit le prix des appareils mono-fonction du marché tels que le Hemocue. La stratégie commerciale et industrielle est d'utiliser un réactif à la fois et, bien évidemment, de vendre des consommables, à environ 5€ l'unité. Leur récurrence dépend cependant de la typologie de la mesure. On n'est pas ici dans la mesure quotidienne comme la glycémie pour les diabétiques. On est plutôt dans des mesures hebdomadaires, mensuelles ou trimestrielles.

Les essais cliniques du prototype ont été réalisés au CHU de Grenoble sur 40 patients depuis début 2014, puis sur 200 patients en 2015. L'homologation est attendue d'ici fin 2015.

Avalun a été créé fin 2013, année où ils ont été lauréats du Concours National de la Recherche, ce qui leur a permis d'obtenir une subvention de 300K€, complétée d'une augmentation de capital en love money de 380K€, de prêts bancaires de 300K€ (chez BNP, CIC et BpiFrance). Ils finalisent la levée suivante, de 1,5m€. La société a trois fondateurs (Vincent Poher, Vincent Bousquet et Patrick Pouteau) et compte en tout 10 personnes, notamment des biologistes qui planchent sur la création des réactifs. L'électronique est sous-traitée en France. Ils exploitent 7 brevets du CEA et ont déposé de leur côté 3 brevets.

Les marchés visés ? En premier lieu le Moyen Orient puis l'Europe. Pourquoi le Moyen Orient ? Parce que le marché est solvable et ne passe pas par des mécanismes complexes de remboursement. Le marché US est plus difficile à aborder. Ils pourraient le faire via des partenaires industriels locaux.

Reste maintenant à inventer le “Tricorder” qui analyse tout d’un coup et pas simplement un seul paramètre à la fois. Science fiction ? Peut-être pas tant que cela...

Dans la **partie suivante** de ce compte-rendu, nous ferons un tour du côté de startups diverses et notamment dans les matériaux innovants (capteurs, écrans, solaire, radio-fréquence).

Cet article a été publié le 30 mai 2015 et édité en PDF le 15 mars 2024.
(cc) Olivier Ezratty – “Opinions Libres” – <https://www.oezratty.net>