

Micro et nanotechnologies pour la santé

Santé humaine, animale et environnementale



Contact presse:

Marion Levy T. 04 38 78 18 17 marion.levy@cea.fr

Contact partenarial:

Nadège Nief Responsable ligne programme Santé CEA-Leti T. 04 38 78 21 37 nadege.nief@cea.fr

CEA-Leti, technology research institute

17 avenue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 9, France cea-leti.com





01

Technologies pour l'imagerie médicale

- 08_Imagerie médicale
- 09_Ultrasons portables
- 10_ MEG miniaturisés
- 11 Imagerie multispectrale infrarouge

02

Dispositifs médicaux

- 14_ Dispositifs implantés
- 17_ Dispositifs portés
- 19_ Diagnostics in vitro
- 20 Suivi et gestion des pathologies

03

Outils pour la pharmaceutique et les biotechnologies

- **24**_ Organes et organoïdes sur puce
- **25**_ Outils pour le développement et la bioproduction de médicaments
- 26_ Délivrance de médicaments
- 28_ Contrôle de procédés

04

Annexes

- **38**_ Les plateformes technologiques du CEA-Leti
- **40**_ Les principaux partenaires de recherche au sein du CEA
- **42**_ Pourquoi travailler avec le CEA-Leti

Outils pour le bien-être et l'environnement

- 32_ Environnement
- 34_ Santé et bien-être animal
- 36_ Agroalimentaire

Auservice médecine dutur

Depuis une vingtaine d'années, le secteur de la santé s'appuie sur des technologies innovantes pour prévenir les maladies, améliorer le diagnostic médical, mieux suivre et traiter les patients. Le CEA-Leti répond à cette attente en accélérant ses travaux sur ce sujet, en développant les partenariats industriels et en créant des start-up.

1976 : le CEA-Leti livre au CHU de Grenoble le tout premier scanner à rayons X français, directement issu de ses travaux. Jusqu'en 1987, il continuera à l'améliorer pour le compte de la Compagnie générale de radiologie (CGR), qui le commercialise.

2023 : Le CEA-Leti annonce une première mondiale. Il a réussi avec des chercheurs suisses de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne, à créer un « pont numérique », une interface cerveau-machine (BCI), qui rétablit la communication entre la tête et les jambes d'un patient devenu paraplégique douze ans plus tôt, grâce à un dispositif de stimulation des membres antérieurs. Ce dernier peut désormais marcher normalement, appuyé sur un déambulateur, en pilotant ses gestes par la pensée.

4 domaines de recherche technologique

Entre ces deux événements, les technologies pour la médecine du futur sont devenues l'un des quatre axes de recherche majeurs du CEA et de ses 20 000 ingénieurs et chercheurs. Quant aux travaux en santé du CEA-Leti, ils sont montés progressivement en puissance, en particulier ces vingt dernières années. Ils couvrent quatre domaines :





Les outils pour la pharmaceutique et les biotechnologies

avec une priorité à l'optimisation de production de biomédicaments afin de les rendre *in fine* plus accessibles aux patients et de renforcer la souveraineté française et européenne dans ce domaine stratégique



qui suivent la qualité de l'alimentation, de l'eau, de l'air, et des sols



Associer santé humaine, animale et environnementale

Cela s'inscrit dans une volonté forte d'étendre le spectre des recherches au-delà de la seule santé humaine. Le CEA-Leti est aligné avec l'initiative « One Health » lancée en 2010 notamment par l'OMS et le PNUE. Il travaille de manière coordonnée sur trois sujets interdépendants et imbriqués: la santé humaine, la santé animale et la santé environnementale.

Rappelons par exemple que 60 % des pathologies infectieuses humaines ont une origine animale. Pandémies humaines et zoonoses résonnent l'une avec l'autre et ne peuvent plus être traitées séparément; ceci notamment pour affronter les maladies émergentes.

> Plus de 350 brevets actifs

Le socle technologique des innovations en santé du CEA-Leti regroupe la microélectronique, les capteurs, actionneurs et imageurs, les systèmes électroniques, la communication et l'efficacité énergétique (basse consommation) des dispositifs. Ces expertises sont interfacées avec le vivant via d'autres types d'expertises, en biomatériaux, microfluidique, préparation d'échantillons, etc. Des avancées protégées par plus de 350 brevets actifs, et déployables dans des produits et services.

La recherche en santé représente plus de 10 % des activités du CEA-Leti. Elle est portée à parts égales par un département applicatif, le Département des microtechnologies pour la biologie et la santé, et par les quatre autres départements, qui l'enrichissent notamment en technologies silicium, optique, composants électroniques et approches systèmes.

De plus, le CEA-Leti dispose avec Clinatec d'un centre de recherche biomédicale unique au monde, notamment doté d'un secteur clinique avec six chambres, un bloc opératoire, une IRM intraopératoire, un magnétoencéphalographe (MEG), un scanner, etc.

Favoriser la création de start-up

Pour avoir un impact sociétal fort, créer des emplois et contribuer à la souveraineté en santé de la France et de l'Europe, le CEA-Leti multiplie les partenariats industriels et transfère ses technologies à des sociétés de biotechnologies, des laboratoires pharmaceutiques ou des équipementiers pour le médical. Il collabore notamment avec trois grands acteurs français du domaine : Sanofi, Urgo et Ceva.

La diffusion des technologies du CEA-Leti passe aussi par la création de start-up directement issues de ses travaux et souvent, dirigées par d'ancien ingénieurs-chercheurs du CEA-Leti devenus entrepreneurs. Quelques exemples: Fluoptics (aide à la chirurgie), Avalun (analyses délocalisées), Mag4Health (magnétoencéphalographie), Admir (diagnostic du cancer), Direct Analysis (sécurité alimentaire) ou Diamsens (analyses de l'eau), etc.



Réinventer le parcours de soins

L'époque où les examens d'imagerie se déroulaient forcément à l'hôpital ou dans un centre spécialisé sera bientôt révolue.

Les sources de rayon X se miniaturisent, les imageurs deviennent assez légers et compacts pour être mobiles ; ils se déplaceront bientôt dans les maisons de santé, les déserts médicaux, les Ehpad, pour établir des diagnostics plus tôt, prendre en charge les patients plus vite et renforcer les démarches de prévention.

Ces appareils d'imagerie ambulatoires vont transformer en profondeur les parcours de soins. D'autant qu'ils offriront des performances au moins équivalentes à celles des dispositifs de référence : leurs images seront aussi qualitatives que celles des équipements de grands centres hospitaliers.

La recherche du CEA-Leti joue un rôle clé dans l'émergence de ces technologies de rupture. Elle réinvente le scanner autour de nouvelles sources X et de nouveaux détecteurs miniaturisés. Elle travaille sur des sondes échographiques plus petites, moins chères et plus précises. Elle rendra plus accessible la magnétoencéphalographie, seule technique capable d'enregistrer et de localiser l'intégralité de l'activité cérébrale.

Enfin, elle révolutionne le diagnostic de cancers sur des tissus biologiques :

il suffira de quelques heures, là où il fallait jusqu'ici plusieurs jours.

Étendre les possibilités de diagnostic au chevet du patient

Comment proposer une imagerie de haute qualité en trois dimensions au chevet d'un patient hospitalisé en soins intensifs ? Le CEA-Leti prépare cette révolution avec deux acteurs français de référence de l'imagerie médicale: Trixell et Thalès.

→ Comment ça marche?

Thales a mis au point de nouvelles sources de rayons X miniaturisées, basées sur les nanotubes de carbone, qui ouvrent la voie à de nouvelles innovations dans l'imagerie médicale. À terme, elles seront intégrées dans un système de radiographie mobile motorisé, et permettront de réaliser une imagerie de haute qualité en trois dimensions en alignant plusieurs de ces mini-sources.

Le CEA-Leti s'appuie sur son expertise en imagerie médicale pour dimensionner l'ensemble du système d'imagerie (nombre de sources et répartition sur la structure, puissance, type de traitement numérique, qualité d'image souhaitée), ainsi que sur sa maîtrise des technologies silicium pour réaliser les substrats sur lesquels vont croître les nanotubes de carbone nécessaires à cette innovation de rupture.

→ Quels atouts?

Le système d'imagerie de tomosynthèse mobile permettra de réaliser de l'imagerie de haute qualité en trois dimensions sans avoir à déplacer un patient vers des installations lourdes. Il réduira ainsi la saturation des services de radiologie, et le risque de déplacer des patients fragiles.

Nos axes de recherche :

- algorithmes de traitement et de reconstruction;
- simulation et dimensionnement du système ;
- fabrication des plaques de silicium pour la croissance des nanotubes de carbone ;
- développement de détecteurs avancés en comptage de photons multi-énergies.

→ Quelles applications?

Imagerie radiographique augmentée d'une fonction tomosynthèse (applications pulmonaires et orthopédiques).

Le système mobile ouvrira la voie à de nouvelles stratégies de prise en charge en soins intensifs, grâce aux sources à nanotubes de carbone. Il améliorera la prise en charge des patients, et contribuera à la relance d'une filière française souveraine d'imagerie médicale. »

Loïck Verger, expert sénior en imagerie médicale au CEA-Leti



8 | CEA-Leti | Dossier Thématique

Ultrasons portables

Des capteurs ultrasons qui améliorent les échographies

Le CEA-Leti travaille sur de nouveaux capteurs ultrasons miniaturisés. Ils permettraient de rendre les échographes plus petits, portables et utilisables sans gel, par exemple sous forme de patch.

→ Comment ça marche?

Les capteurs cMUT (transducteurs ultrasons micro-usinés capacitifs) et pMUT (transducteurs ultrasons micro-usinés piézo-électriques) sont des émetteurs/ récepteurs d'ultrasons miniaturisés et bas coût, capables de fonctionner à plusieurs fréquences. Leurs membranes de taille microscopique vibrent entre 1 et 30 MHz et génèrent une onde ultrasonore qui se propage dans un milieu liquide, se réfléchit sur l'objet biologique observé, puis leur revient.

→ Quels atouts?

Les capteurs ultrasons cMUT et pMUT remplacent avantageusement les transducteurs ultrasonores à base de céramiques massives utilisés actuellement. Ils sont beaucoup plus petits et peuvent être co-intégrés à des circuits électroniques pour miniaturiser le système complet. Ils fonctionnent sur une bande de fréquence plus étendue, d'où des images de meilleure résolution.

Enfin ils sont peu couteux à produire en volume grâce à une fabrication collective sur silicium avec procédés standards. Ils sont protégés par 11 brevets.

> Nos axes de recherche:

- capteurs conformables à membrane flexible ;
- · traitement du signal;
- · packagings biocompatibles.

Quelles applications?

- échographie de haute résolution;
- · mesure de la tension artérielle via un patch ou un dispositif porté;
- stimulation neuronale à visée thérapeutique.



Capteurs pMUT : émetteurs / récepteurs d'ultrasons miniaturisés et bas coût



Avec ces capteurs ultrasons miniaturisés, on peut imaginer demain une sonde échographique de la taille d'un patch, pour un meilleur suivi et une meilleure prise en charge des patients. »

Bruno Fain, ingénieur de recherche au CEA-Leti Helium-4 magnetometers for roomtemperature biomedical imaging: toward collective operation and photon-noise limited sensitivity, W. Fourcault, R. Romain, G. Le Gal, F. Bertrand, V. Josselin, M. Le Prado, E. Labyt, A. Palacios-Laloy. Opt. Express 29, 14467-14475 (2021)

SUCCESS STORY: MAG4HEALTH

La technologie de capteurs magnétométriques du CEA-Leti a donné naissance en 2021 à la start-up Mag4Health.
Celle-ci développe un casque MEG de 48 à 96 capteurs couvrant toute la tête, première étape vers un futur produit destiné à un usage clinique.
Elle a réalisé en 2023 une levée de fonds de 5,4 millions d'euros.

Améliorer le diagnostic des pathologies du cerveau

La magnétoencéphalographie (MEG) est la seule technique d'imagerie capable d'enregistrer et de localiser en temps réel l'intégralité de l'activité cérébrale. Mais elle est extrêmement coûteuse. Le CEA-Leti démocratise son usage avec des capteurs quantiques qui divisent le coût des machines par trois.

→ Comment ça marche?

La MEG classique enregistre la signature magnétique des courants électriques générés par l'activité neuronale, avec des capteurs refroidis à -269 °C et confinés dans un imposant blindage magnétique. Les capteurs quantiques du CEA-Leti, développés au départ pour des applications spatiales, fonctionnent à température ambiante et peuvent être disposés sur un casque, au contact du cuir chevelu. Leur élément sensible : un gaz d'hélium 4 excité à l'état métastable.

Quels atouts?

Les magnétomètres quantiques, protégés par 12 brevets, ne nécessitent pas de refroidissement cryogénique; de plus, leur blindage magnétique est cinq fois plus léger. Le coût total d'achat et de maintenance du MEG est ainsi divisé par trois, à niveau de performance équivalent. En particulier, la très large bande passante (2 KHz) permet d'imager des phénomènes rapides comme les épilepsies.

Ces atouts devraient accélérer la diffusion de l'imagerie MEG : malgré ses performances, on ne compte aujourd'hui que 150 appareils dans le monde.

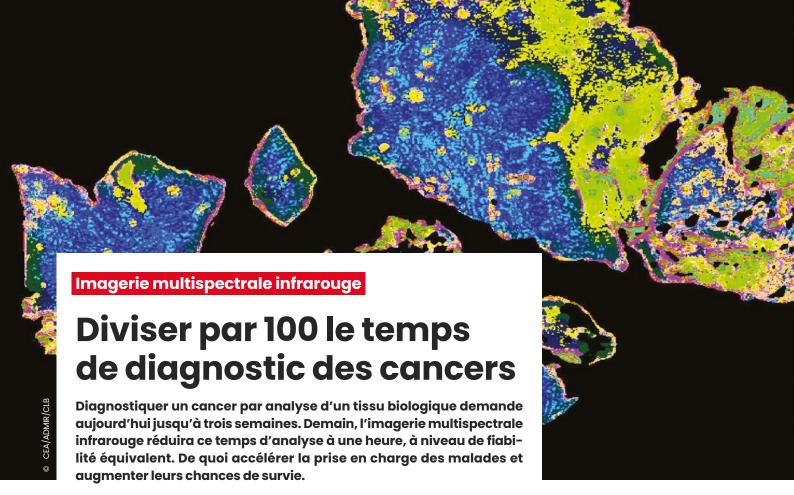
→ Nos axes de recherche :

- miniaturisation et fiabilisation des capteurs ;
- processus de remplissage des cellules d'hélium 4;
- optimisation des circuits haute fréquence qui génèrent les plasmas nécessaires au fonctionnement du capteur.

Quelles applications?

- préparation des chirurgies : épilepsie, tumeurs cérébrales ;
- · diagnostic des commotions cérébrales ;
- diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.





→ Comment ça marche?

Le tissu biologique est placé sous huit faisceaux lumineux émettant à huit longueurs d'onde différentes dans l'infrarouge moyen (de 5 à 10 microns) ; celles-ci correspondent à des liaisons moléculaires pertinentes pour le diagnostic du cancer. L'imagerie en transmission, sans lentille, associée à des outils de *machine learning* détermine alors la présence éventuelle d'une tumeur. L'ensemble du processus est mené par le même instrument.

→ Quels atouts?

Avec l'imagerie multispectrale infrarouge, des examens de tissus réalisés aujourd'hui par plusieurs équipements successifs sont concentrés dans un seul instrument à grand champ de vision. Il n'y a ni préparation d'échantillon, ni marqueur chimique, colorant ou réactif. Autant de facteurs qui expliquent le gain de temps très spectaculaire de cette technologie.

Elle s'appuie sur des composants du commerce (lasers à cascade quantique, imageurs à microbolomètres non refroidis) et a été conçue pour trouver facilement sa place dans les analyses de routine des hôpitaux et des laboratoires. Le taux d'identification des cancers peut dépasser les 90 %.

→ Nos axes de recherche:

- intégration d'imageurs large bande à résolution spatiale augmentée;
- à plus long terme, imagerie en réflexion pour l'observation de tissus épais (plus de 100 microns), grâce notamment à la conception de circuits photoniques;
- · miniaturisation du bloc d'éclairage.

Quelles applications?

- · identification de cellules cancéreuses et de zones prétumorales ;
- diagnostic des maladies infectieuses;
- · essais pharmacologiques et biotechnologiques.



Image d'un tissu présentant des zones cancéreuses (représentée ici en bleu) obtenue sur l'instrument ADMIR après traitement. Travaux en collaboration avec le Centre Léon Bérard.

SUCCESS STORY: ADMIR

Admir, start-up créée en 2022, exploite la technologie d'imagerie multispectrale infrarouge du CEA-Leti et s'appuie sur un portefeuille de 12 brevets. Elle a été lauréate en 2022 du concours national de l'innovation i-lab, et a présenté sa solution au salon international CES de Las Vegas en 2023.

→ À lire aussi:

MID infrared multispectral imaging for tumor tissue detection, G. Mathieu, M. Dupoy, S. Bonnet, V. Rebuffel, J-L. Coll, M. Henry (2021). Imaging, Manipulation, and Analysis of Biomolecules, Cells, and Tissues, XIX, 11647, 126-132. SPIE.



dy mass index 18,5

Vers un

bouleversement

du suivi et du traitement des pathologies

Le numérique et l'intelligence embarquée bouleversent le suivi des pathologies, leur traitement voire leur évolution.

L'arrivée de capteurs de précision métrologique, intégrés dans des systèmes qui fournissent des données exploitables par les soignants, ouvre en effet des possibilités inédites :

- suivre en continu des pathologies comme l'hypertension, là où la règle était une visite mensuelle chez le médecin, ou alerter un individu sur son niveau de stress;
- décider ou déclencher automatiquement l'administration d'un principe actif, par exemple l'insuline, pour prévenir les fluctuations d'un paramètre physiologique;
- suivre des patients pendant et après la pose d'une prothèse pour limiter les risques de complications et guider la rééducation;
- ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson, en éclairant la partie du cerveau touchée par la dégénérescence. Un essai clinique unique au monde est en cours pour évaluer cette voie thérapeutique révolutionnaire.

Le CEA-Leti développe quatre types de dispositifs médicaux : des dispositifs *in vitro*, portables (*wearable*), implantés, et des logiciels d'aide à la décision.

En apportant des informations supplémentaires, de la miniaturisation et de la portabilité, et en proposant des modes de régulation, ces technologies contribuent à la transformation du modèle de soins et rendent le patient davantage acteur de son traitement. Elles sont développées afin d'offrir les performances de haut niveau, la robustesse et la conformité règlementaire propres aux dispositifs médicaux.

$\langle \langle \langle \langle \rangle \rangle \rangle$

Au-delà des perspectives qui s'ouvrent pour les patients, cette première mondiale est aussi une avancée technologique majeure. Nos travaux se poursuivent, notamment dans le cadre de plusieurs projets européens auxquels participe en particulier un industriel. Objectif: rendre cette technologie disponible pour un plus grand nombre de patients. »

Guillaume Charvet, responsable du programme Interface cerveau-machine au CEA-Leti

→ À lire aussi:

Walking naturally after spinal cord injury using a brain-spine interface. H. Lorach et al. Nature 2023; 618 (7963): 136-133. doi: 10.1038/s41586-023-06094-5



Dispositifs implantés

Quand une personne paraplégique pilote sa marche par la pensée

Grâce à un « pont digital » entre le cerveau et la région de la moelle épinière qui commande le mouvement des jambes, une personne paraplégique a pu marcher en pilotant le rythme et l'amplitude de ses pas par la pensée. Cette première mondiale, s'appuie notamment sur l'implant WIMAGINE°, une interface cerveau-machine' développée au CEA-Leti, au sein de Clinatec''.

→ Comment ça marche?

Le patient a été implanté avec deux dispositifs médicaux. Le premier, WIMAGINE*, est positionné à la surface du cortex ; il capte et numérise les signaux électriques engendrés par les intentions de mouvement. Le second, conçu par l'EPFL/CHUV/UNIL (Lausanne, Suisse), est un neurostimulateur connecté à la moelle épinière ; il lui transmet des séquences de stimulation électriques pour activer les muscles des jambes.

Entre les deux implants, qui communiquent par liaison sans fil, des algorithmes d'intelligence artificielle installés sur ordinateur traitent les signaux électriques du cerveau pour les convertir en séquences de stimulation.

→ Quels atouts?

C'est la première fois qu'un patient paraplégique incomplet parvient à marcher, sur sol plat comme en terrain complexe (relief inégal, cailloux, etc.), mais aussi à monter un escalier. Il peut s'aider d'un déambulateur, de béquilles, ou s'appuyer sur une rampe.

Après six mois d'entraînement, le premier patient appareillé a partiellement récupéré des fonctions neurologiques liées à la marche et à l'équilibre. En particulier, des améliorations de ses facultés sensorielles et motrices ont été observées et quantifiées, même avec la stimulation désactivée.

Nos axes de recherche :

- développement d'algorithmes de décodage des signaux cérébraux encore plus précis et robustes, embarquables sur circuit intégré;
- miniaturisation du système pour un usage dans la vie quotidienne ;
- · élargissement des applications cliniques.

→ Quelles applications?

- poursuite de l'essai clinique avec d'autres patients paraplégiques pour la preuve de concept clinique de la restauration de la marche;
- démarrage d'un nouvel essai clinique de restauration de la mobilité des membres supérieurs chez des patients tétraplégiques.

*Implant financé par le Fonds Clinatec et ses mécènes, l'institut Carnot CEA-Leti, le CEA (financement récurrent), Horizon Europe - European Innovation Council (EIC), Leenaards foundation, l'ANR, la Swiss National Science Foundation (SNF), le Ministère de la Santé.
**Structure quadripartite composée du CEA, du CHU Grenoble Alpes, du Fonds Clinatec et de l'Université Grenoble Alpes.

Dispositifs implantés

Ralentir la maladie de Parkinson grâce à la « lumière-médicament »

Il n'existe à ce jour que des traitements symptomatiques pour les 10 millions de personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Le CEA-Leti' est à l'initiative d'un essai clinique coordonné et réalisé par Clinatec sur la première solution susceptible de la ralentir : un implant intra-cérébral dont l'émission lumineuse protégerait les neurones.

→ Comment ça marche?

L'émission lumineuse d'une photodiode laser émettant à 670 nm est véhiculée via une fibre optique vers les substances noires du cerveau, qui dégénèrent lors d'une maladie de Parkinson. La photodiode est installée dans un boîtier électronique de 2,5 cm de diamètre inséré dans la boîte crânienne, à la place de l'os. La fibre optique est introduite via les cavités naturelles du cerveau. Ce dispositif est implanté lors d'une intervention chirurgicale.

→ Quels atouts?

L'effet thérapeutique de la lumière a été démontré par plusieurs études sur des modèles parkinsoniens de rongeurs et de primates non humains**. C'est la première voie thérapeutique identifiée susceptible de ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson chez l'Homme.

Le CEA-Leti est à l'initiative du tout premier essai clinique au monde, avec 14 patients ; il est coordonné par Clinatec. Au préalable, il a réalisé en interne toutes les étapes technologiques : développement de l'électronique, du boîtier et de la fibre optique, fabrication et assemblage dans ses salles blanches. Les patients sont implantés dans le secteur clinique du centre de recherche biomédicale Clinatec.

Le dispositif est protégé par 15 brevets.

Nos axes de recherche:

- optimisation de l'intensité lumineuse et du rythme d'éclairement des neurones;
- · étude de différents designs de boîtiers électroniques ;
- optimisation des étapes de fabrication.

Quelles applications?

- traitement de la maladie de Parkinson;
- adaptation envisagée à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Huntington.

*En collaboration avec le CHU Grenoble-Alpes et la société Boston Scientific.
**Ces travaux ont été financés par le Fonds Clinatec et ses mécènes,
France Parkinson, la Fondation de l'Avenir et la Michael J. Fox Foundation.





Nous observons
une adhésion très forte
des patients inclus dans
cet essai clinique. De plus,
ils nous font régulièrement
des retours d'information
sur le dispositif et son
ergonomie; ce sont
autant de pistes que nous
exploitons pour améliorer
notre technologie. »

Abdelmadjid Hihi, adjoint au chef du département Clinatec, CEA-Leti

→ À lire aussi:

Near-infrared light is neuroprotective in a monkey model of Parkinson's disease. F. Darlot et al. Ann Neurol. 2016; 79(1):59-75. doi: 10.1002/ana.24542 Réintervenir sur une prothèse de genou est bien plus complexe qu'une première pose et implique une rééducation beaucoup plus longue pour le patient. C'est pourquoi nous avons développé cette prothèse intégrant des capteurs innovants, qui vise à réduire le risque d'échec. »

Pierre Gasnier, ingénieur-chercheur au laboratoire Autonomie et intégration de capteurs du CEA-Leti

→ À lire aussi:

Design, Simulations and Tests of a Novel Force and Moments Sensor for Instrumented Knee Implants. P. Gasnier et. al, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, , pp. 1–10, 2023, doi: 10.1109/TBME.2023.3289623

Fiabiliser la pose des prothèses de genou

Chaque année, un million de patients à travers le monde sont opérés pour poser une prothèse de genou. Mais il faut ensuite réintervenir dans 5 % des cas' en raison d'infections, de douleurs ou d'un descellement. Le CEA-Leti compte réduire ce chiffre avec sa prothèse instrumentée Followknee.

→ Comment ça marche?

La prothèse, dont la forme a été adaptée par le CEA-Leti et validée par des cliniciens, est dotée de capteurs mécaniques (déformation, accélération) et physiologiques (température, pH). Les mesures mécaniques visent à aider le chirurgien à poser précisément la prothèse et à déceler des anomalies post-opératoires. Les mesures physiologiques ambitionnent de détecter une éventuelle infection, pour la traiter avant qu'elle n'impose une seconde intervention.

Quels atouts?

Les données relevées par les capteurs seront traduites en informations exploitables par le chirurgien orthopédique : elles pourront accompagner son geste (équilibrage des ligaments par exemple), aider à recouper l'observation post-opératoire de la démarche, éclairer le choix de la stratégie de rééducation, signaler des problèmes sur l'implant, etc. Cette solution limiterait le coût et la durée de la rééducation et éventuellement, la prise de médicaments.

Les capteurs, téléalimentés par couplage inductif RFID, ne nécessitent pas de batterie. Ils sont assemblés dans la prothèse en impression 3D métal, et les étapes d'intégration facilitent l'assemblage et améliorent la robustesse du dispositif (herméticité, solidité).

Le concept de la prothèse est protégé par un brevet.

Nos axes de recherche :

- intégration de nouveaux capteurs physiologiques pour un meilleur suivi post-opératoire ;
- enrichissement des données capteurs via un outil d'intelligence artificielle ;
- obtention de données mécaniques supplémentaires : efforts exercés sur la prothèse, comportement post-opératoire de l'articulation.

→ Quelles applications?

- prothèses du genou;
- prothèses de l'épaule ;
- · interfaces homme-machine de téléchirurgie.

*Source : <u>pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26733654</u>



Dispositifs portés

Demain, suivre la pression artérielle sans brassard

L'hypertension touche 1,1 milliard de personnes dans le monde et cause 10 millions de décès par an. Pour suivre les patients en continu, le CEA-Leti développe un dispositif porté de mesure de la pression artérielle sans inflation, pour remplacer le tensiomètre à brassard gonflable.



Le patient porterait en continu sur l'avant-bras un dispositif associant des capteurs optiques et ultrasons. Leurs mesures seront fusionnées pour obtenir des valeurs robustes de pression artérielle et de propagation de l'onde de pouls, transmises au médecin par une liaison sans fil.

→ Quels atouts?

Aujourd'hui, le médecin examine ses patients atteints d'hypertension une fois par mois en moyenne. Avec ce dispositif, dont le principe est protégé par quatre brevets, il ambitionne de suivre leur tension artérielle à distance et en continu, détecter des anomalies, les alerter en cas d'urgence.

L'intérêt de cette solution reposera sur sa fiabilité : les performances visées seront de grade médical. Le CEA-Leti compte y parvenir en associant deux types de capteurs (optiques et ultrasons) synchronisés, en ajoutant de la compréhension physique et physiologique dans les signaux mesurés. Cette solution tiendra aussi compte de paramètres physiologiques qui varient d'un individu à l'autre, comme la rigidité artérielle.

Nos axes de recherche:

- · modélisations physiologique et physique;
- travail sur l'architecture système pour les performances des capteurs ;
- conception et développement de système porté autonome bi-modal (optique et ultrasons);
- · déploiement dans des essais cliniques de mise au point.

→ Quelles applications?

- · suivi de l'hypertension;
- suivi de patients sous anesthésie ou en réanimation ;
- suivi de paramètres physiologiques en environnement extrême (ex: « coup de chaud » chez les pompiers).



 Λ

Dispositif d'essai clinique VOP1k de mesures optiques de l'onde de pouls, avec des capteurs réalisés au CEA-Leti, ainsi que des capteurs de référence (ECG, fréquence respiratoire, brassard pour la mesure de pression). Le système est en deux exemplaires sur la photographie.



Avec la mesure fine de pression artérielle, nous voulons faciliter le suivi de l'hypertension et des maladies qui en découlent : crises cardiaques, AVC, dommage rénaux irréversibles. À ce jour, 80 % des patients dans le monde ne sont pas traités correctement. »

Pierre Blandin, responsable du programme stratégique Dispositifs médicaux du CEA-Leti Phénomène multiforme et variable d'une personne à l'autre, le stress touche 35 % de la population mondiale et peut contribuer à des maladies comme l'hypertension ou le diabète. Pour mieux le caractériser, le CEA-Leti conçoit des dispositifs portés sur la personne qui combinent différentes modalités de mesure.

→ Comment ça marche?

Chaque dispositif associe plusieurs capteurs afin de suivre différents paramètres physiologiques typiques du stress: par exemple, rythme cardiaque, conductivité et température de la peau, tension des muscles, expressions faciales, ton de voix, etc. Les données sont fusionnées et comparées à des valeurs de référence pour estimer le niveau de stress.

→ Quels atouts?

Le CEA-Leti conçoit ses dispositifs en collaboration avec des laboratoires de psychologie et de recherche biomédicale, pour détecter des états mentaux fins et validés sur le plan scientifique. Il peut ainsi définir au cas par cas les paramètres physiologiques pertinents, puis sélectionner et caractériser les meilleurs capteurs pour les mesurer.

Autre point fort : l'interprétation de ces mesures prend en compte la diversité des réactions au stress d'un individu à l'autre, ainsi que les facteurs dits « confondants » susceptibles de fausser la mesure, comme l'activité physique.

Les dispositifs sont portés par la personne, donc adaptés pour un suivi du stress en continu. Ils sont protégés par sept brevets.

Nos axes de recherche :

- caractérisation de capteurs physiologiques et détection d'artefacts;
- fusion de données hétérogènes ;
- apprentissage automatique et méthodes d'intelligence artificielle;
- variabilités interindividuelles dans les réactions au stress.

→ Quelles applications?

- prise en compte du stress dans le suivi de l'hypertension et du diabète;
- · détection précoce des rechutes de troubles bipolaires ;
- prévention des accidents sur des postes de travail à risque.

*Source : enquête Gallup de 2019, <u>news.gallup.com/poll/249098/americans-stress-worry-anger-intensified-2018.aspx</u>



Quand on veut suivre
le stress pour suivre
une pathologie ou prévenir
des accidents,
on ne peut pas se contenter
des estimations de montres
connectées. Nous visons
des mesures de grade
médical, validées par
des experts du domaine. »

Christelle Godin, ingénieur de recherche en traitement du signal au CEA-Leti



18 | CEA-Leti | Dossie





Diagnostic in vitro

Évaluer l'efficacité des anticancéreux par pesée de très haute précision

Comment déterminer patient par patient l'anticancéreux le plus approprié pour traiter une tumeur? Avec la pesée de très haute précision qui permet de mesurer la perte de masse des cellules tumorales sensibles au traitement. Le CEA-Leti conçoit et fabrique l'élément sensible nécessaire à cette pesée. Il détecte des masses d'un cent millième de milliardième de gramme.

Comment ça marche?

Le micro-résonateur suspendu (SMR) du CEA-Leti se présente comme une poutre en silicium micrométrique qui vibre à plusieurs centaines de kHz. Cette poutre intègre des canaux microfluidiques où circule un fluide. Quand le fluide contient des cellules tumorales, le poids de la poutre change et sa fréquence d'oscillation varie.

Il suffit de comparer les masses de cellules tumorales avec des cellules traitées et d'autres non traitées pour mettre en évidence un changement de masse, signe de l'efficacité du traitement.

→ Quels atouts?

Le traitement à utiliser est identifié en seulement 48 heures. Or, déterminer et administrer au plus vite l'anticancéreux le plus efficace est décisif pour l'issue de la maladie.

Ce micro-résonateur suspendu ouvre donc de nouvelles perspectives en médecine personnalisée. Aucune autre technique ne permet de mesurer des masses aussi faibles (femtogramme, voire attogramme), avec une précision cent fois supérieure aux technologies concurrentes.

Nos axes de recherche:

- optimisation des étapes du processus de fabrication;
- miniaturisation accrue des composants, pour la pesée de bactéries, virus, protéines, etc.;
- amélioration du scellement des trois substrats utilisés (silicium, SOI, verre);
- géométrie et architecture du micro-résonateur.

Quelles applications?

Évaluation de chimiothérapies, thérapies ciblées et d'immunothérapies en médecine personnalisée.

SUCCESS STORY: TRAVERA

Le CEA-Leti accompagne les développements de la société américaine Travera, spinoff du MIT, en lui fabriquant ses consommables SMR par campagnes de quelques milliers d'unités. Travera commercialise les tests de sélection d'anticancéreux. Le développement et le processus de fabrication sont le fruit de presque 10 ans de recherche avec le MIT, puis Travera, et de publications conjointes.

Suivi et gestion de pathologies

Diabète de type 1 : piloter la délivrance d'insuline en temps réel

Dans le monde, plus de 50 millions de personnes atteintes d'un diabète de type I doivent s'injecter de l'insuline plusieurs fois par jour pour éviter de graves complications. Le CEA-Leti a participé au développement de la solution de Diabeloop, qui automatise cette délivrance d'insuline et maintient la glycémie aux valeurs de référence.

→ Comment ça marche?

Le patient porte un capteur de glucose du commerce et une pompe à insuline. Un algorithme dédié mesure sa glycémie en continu, prend en compte automatiquement les événements susceptibles de la modifier (repas, activité physique, etc.), fait un auto-apprentissage personnalisé de la physiologie du patient, calcule la juste dose d'insuline et l'administre automatiquement.

→ Quels atouts?

Le dispositif réduit fortement la charge mentale des patients : ils n'ont plus à calculer leurs doses d'insuline tout au long de la journée, ni à craindre une hypoglycémie ou une hyperglycémie aux suites parfois très graves.

Ce gain de qualité de vie se double d'une meilleure régulation de la glycémie, validée par de nombreuses études cliniques, d'où un moindre risque de complications liées au diabète : cécité, amputation, insuffisance rénale, infarctus, AVC, etc.

En France, la Sécurité sociale rembourse le système DBLG1 de Diabeloop depuis 2021. Il est protégé par un important portefeuille de brevets dont 10 brevets CEA-Leti.

Nos axes de recherche:

- traitement du signal;
- algorithmes d'interprétation de grandeurs physiologiques (glycémie, rythme cardiaque, saturation en oxygène, etc.) pour fournir aux soignants des informations exploitables;
- systèmes de traitement en boucle fermée ou semi-ouverte.

Quelles applications?

- régulation de la glycémie pour le diabète de type 1 chez l'adulte ;
- déclinaison possible pour d'autres pathologies : hypertension, stress, etc.



 Λ

DBLG1 System de Diabeloop

SUCCESS STORY: DIABELOOP

Le CEA-Leti a transféré sa technologie à la start-up Diabeloop, créée en 2015, qui commercialise un dispositif automatisé d'administration d'insuline pour adultes atteints d'un diabète de type 1. Plus de 11 000 patients en bénéficient dans sept pays européens. Diabeloop continue à l'améliorer et à l'adapter à de nouveaux publics, en particulier les enfants.

→ À lire aussi:

Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. P-Y. Benhamou et al., The Lancet Digital Health, Volume 1, Issue 1, May 2019, Pages e17-e25





Concevoir, produire, administrer les traitements autrement

L'émergence de technologies de rupture transforme l'industrie du médicament. Leur développement d'abord, avec par exemple l'utilisation des organes et organoïdes sur puce, des objets biologiques nouveaux qui servent à comprendre le mécanisme d'action de différents principes actifs, notamment en oncologie. De même, ils peuvent être utilisés en médecine personnalisée pour choisir la molécule thérapeutique la plus adaptée à chaque patient.

Leur production, ensuite: les biomédicaments, à la fois prometteurs mais longs et coûteux à produire en raison de rendements de fabrication faibles, vont devenir plus accessibles aux patients grâce à l'optimisation des étapes clés de leur production, apportée notamment par des outils de suivi et de régulation de procédés.

Grâce au développement de ces outils, à son implication dans la stratégie nationale d'accélération mise en place dans ce domaine et à sa participation à l'association France Biolead (www.france-biolead.fr), le CEA-Leti contribue à

une ambition de l'État et des industriels français des biothérapies : multiplier au moins par dix le rendement de certaines étapes des procédés de production, et faire de la France le leader européen de la bioproduction.

Enfin, le mode d'administration des médicaments évolue et offre une meilleure qualité de vie, avec des technologies comme les Lipidots*, idéaux pour les vaccins à ARN messager, ou les patchs de microaiguilles appliqués sur la peau pour vacciner ou traiter des cancers cutanés.

L'ensemble du CEA-Leti est impliqué dans cette transformation majeure, pour développer par exemple des imageurs infrarouges, des capteurs ultrasons aux performances records, des systèmes intégrés embarquant de l'intelligence artificielle, des laboratoires sur puce basés sur les technologies silicium ou des capteurs électrochimiques miniaturisés d'une sensibilité particulièrement fine.

Organes et organoïdes sur puce

Mimer les organes humains pour soigner mieux et plus vite

Plus proches de la réalité du corps humain que les cultures *in vitro* ou les essais sur animaux, les organoïdes sur puce guident la découverte de nouveaux traitements, le suivi de greffes ou le choix de la molécule thérapeutique la plus efficace pour chaque patient. Un sujet sur lequel le CEA signe des résultats de niveau mondial.

→ Comment ça marche?

Des cellules issues de tissus humains ou de cellules souches sont « cultivées » sur un composant microfluidique qui leur fournit les nutriments nécessaires à leur croissance. La microstructure en 3D ainsi obtenue reproduit partiellement l'anatomie de l'organe vivant et ses réactions à différents traitements.

Quels atouts?

Plus les chercheurs et les médecins disposent de modèles représentatifs du corps humain, plus ils peuvent valider leurs avancées rapidement, avec une fiabilité élevée et un moindre recours à l'expérimentation animale. De même, ils peuvent déterminer très vite, patient par patient, la meilleure molécule pour traiter une tumeur.

Faire croître des organoïdes sur puce reste toutefois un défi scientifique et technologique. Le CEA-Leti s'appuie sur une expertise protégée par 50 brevets pour créer l'environnement nécessaire : composants microfluidiques et matériaux biocompatibles pour accueillir et nourrir les cellules, capteurs avancés et imagerie sans lentille pour les observer. De plus, il a l'avantage de pré-industrialiser la fabrication de ces composants dans ces salles blanches.

→ Nos axes de recherche :

- croissance, vascularisation et immuno-compétence d'organoïdes sur composants microfluidiques;
- études de fonctionnalité des organoïdes sur puce par capteurs dédiés ;
- suivi par imagerie sans lentille et algorithmes d'interprétation associés ;
- fabrication de composants micro-fluidiques industrialisables.

→ Quelles applications?

- études pré-cliniques : réduction du nombre d'animaux utilisés ;
- médecine personnalisée, incluant la sélection de molécules thérapeutiques en oncologie;
- médecine régénératrice : thérapie cellulaire et tissulaire, suivi de greffes (pancréas, rein, foie, cornée, etc.);
- évaluation de candidats-médicaments.

→ À lire aussi:

Microfluidic device integrating a network of hyper-elastic valves for automated glucose stimulation and insulin secretion collection from a single pancreatic islet.

C. Quintard, E. Tubbs, J-L. Achard,

C. Quintard, E. Tubbs, J-L. Achard, F. Navarro, X. Gidrol, Y. Fouillet. Biosens Bioelectron. 2022 Apr 15;202:113967. doi: 10.1016/j.bios.2022.113967.

SUCCESS STORY

En 2022, le CEA-Leti a maintenu en vie sur puce pendant un mois des îlots de Langerhans, qui contribuent, au sein du pancréas, à la régulation du taux de glucose dans le sang en libérant de l'insuline. De plus, la production individuelle d'insuline des îlots a été quantifiée pour déterminer les plus « performants ». Une première qui, un jour, permettra peut-être d'améliorer l'efficacité des greffes d'îlots pratiquées sur certains patients diabétiques.





→ Comment ça marche?

Les biothérapies sont élaborées à partir d'un matériau vivant (cellule, protéine, tissu biologique), donc difficile à maîtriser lors d'un processus de production. L'objectif est d'instrumenter ce processus en associant plusieurs technologies de rupture : microcapteurs de nouvelle génération, imagerie sans lentille, intelligence artificielle embarquée, systèmes de suivi et de prises de décision, boucles de rétrocontrôle automatisées en temps réel, etc.

Ces technologies permettront aussi d'identifier les paramètres critiques des étapes de bioproduction et de les combiner à des outils de simulation pour concevoir et optimiser les nouveaux procédés de fabrication.

→ Quels atouts?

Selon les industriels de la pharmacie, l'arrivée de systèmes de pilotage avancés en bioproduction pourrait multiplier par dix le rendement de certaines étapes de procédés. De même, la qualité et la pureté des produits seront maîtrisées lors de chaque étape de production, jusqu'au produit fini.

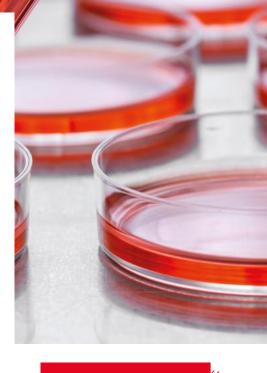
Ces gains spectaculaires se répercuteront sur les coûts et les délais de production des biothérapies, qui restent aujourd'hui un obstacle majeur pour généraliser leur développement. Ainsi, elles pourraient être mises plus aisément à la disposition des patients.

Nos axes de recherche:

- microcapteurs électrochimiques et photoniques de suivi de procédés;
- imagerie sans lentille;
- · intelligence artificielle embarquée;
- · microfluidique.

Quelles applications?

- · suivi de procédés de production de biothérapies;
- · systèmes automatisés de régulation et de prise de décisions ;
- modélisation et conception de nouveaux procédés.



SUCCESS STORY: LE PROJET CALIPSO

Le CEA participe depuis 2021 au projet de recherche collaboratif français, Calipso, avec cinq partenaires: Sanofi, GapGemini, Ypso-Facto, GPC bio, Centrale Supélec. Leur objectif: élaborer une nouvelle génération d'outils, pour révolutionner les méthodes de développement et de pilotage de procédés industriels de bioproduction. Calipso dispose d'un budget de 17,5 millions d'euros et durera cinq ans.

→ À lire aussi:

Development of a multiparametric (bio)sensing platform for continuous monitoring of stress metabolites.

A. Chmayssem, N. Verplanck,
C.E. Tanase, G. Costa, K. MonsalveGrijalba, S. Amigues, M. Alias,
M. Gougis, V. Mourier, S. Vignoud,
A.M. Ghaemmaghami, P. Mailley
Talanta 2021, 229, art. no. 122275

Real-time monitoring of oxygen levels within thermoplastic Organ-on-Chip devices. A. Bussooa, E. Tubbs, F. Revol-Cavalier, A. Chmayssem, M. Alessio, M-L Cosnier, N. Verplanck. Biosensors and Bioelectronics 2022:X, 11, art. no. 100198.

$\langle \langle \langle \langle \rangle \rangle \rangle$

Les micro-aiguilles sont simples en apparence, mais complexes à réaliser pour qu'elles ne se déforment pas, soient assez espacées pour s'enfoncer, libèrent bien leur principe actif. C'est une technologie générique qui ouvre beaucoup d'usages. »

Amélie Revaux, responsable du Laboratoire matériaux pour les capteurs et la délivrance au département Santé du CEA-Leti

→ À lire aussi:

M. Champeau, (2021). International Journal of Pharmaceutics, 594, 120115. B. Demir et al. Nanoscale. Horiz., 2022, 7, 174. J. Simon et al. (2022). Biosystems Engineering, 222, 62 70.

Délivrance de médicaments

Des micro-aiguilles pour mieux délivrer les molécules thérapeutiques

Les micro-aiguilles développées par le CEA-Leti libèrent un principe actif à une vitesse ajustable à volonté. Elles permettent de réaliser des anesthésies non invasives et d'offrir une bonne protection vaccinale avec des doses réduites. Autre application prometteuse : le traitement de cancers de la peau.

→ Comment ça marche?

Les micro-aiguilles sont constituées d'un matériau qui associe un polymère biodégradable et un principe actif. Le polymère est spécifié pour se dissoudre au contact de la peau et ainsi, libérer son principe actif.

Les aiguilles mesurent de 0,25 à 1,5 mm selon les usages, taille qui rend leur utilisation indolore. Elles se présentent sous forme de patchs de quelques centimètres carrés qui comptent plusieurs centaines d'unités.

→ Quels atouts?

Moins invasives, donc moins douloureuses que l'injection classique, les microaiguilles lèvent les appréhensions de nombreux patients et libèrent leur principe actif à une vitesse prédéterminée, comprise entre quelques minutes et plusieurs semaines. Leurs possibilités thérapeutiques sont décuplées.

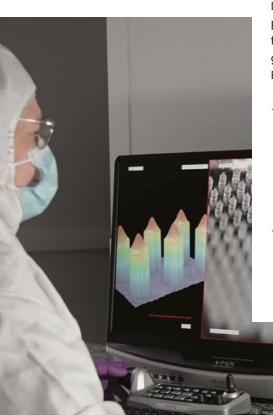
Des projets précliniques ont montré que lors d'une administration de vaccin, elles provoquent une réaction équivalente du système immunitaire à dose dix fois plus faible qu'en injection intramusculaire. En traitement de cancers cutanés, elles guident le principe actif avec précision jusqu'aux couches profondes du derme. Elles sont protégées par 4 brevets.

Nos axes de recherche :

- spécification de polymères biodégradables adaptés à différents principes actifs;
- définition de la forme et de l'espacement des aiguilles ;
- procédés de fabrication semi-industriel en salle blanche;
- vers de nouveaux systèmes : intégration de fonctions de mesure optiques.

Quelles applications?

- traitement par thérapie photodynamique de cancers cutanés profonds;
- · anesthésies locales;
- injection de vaccins en intradermique.



Délivrance de médicaments

Les Lipidots[®], nouveaux vecteurs d'administration de vaccins ?

Les Lipidots° sont des nanogouttelettes d'huile dans l'eau, biocompatibles, capables de transporter des principes actifs, des agents de contraste ou des adjuvants jusqu'à un organe cible. Approuvés aux États-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) pour un usage humain, ils ouvrent des perspectives prometteuses aux vaccins à ARN messager.

→ Comment ça marche?

Les Lipidots^{*} mesurent entre 50 et 120 nanomètres de diamètre. Ils sont obtenus par émulsion ultrasonore d'un mélange associant une huile biocompatible et de la cire naturelle. Le principe actif est intégré dans les nanogoutelettes ou greffé sur leur surface externe. Il est libéré dans le corps humain quand les Lipidots^{*} se désagrègent.

Un procédé de fabrication à l'échelle industrielle est en développement avec une société française.

→ Quels atouts?

Les Lipidots* présentent une forte affinité avec les ganglions lymphatiques, très impliqués dans la réponse immunitaire, et se conservent au moins deux ans à +4°C. Il constituent une alternative aux nanoparticules lipidiques exigeant un stockage à -80°C.

Capables de cibler un organe ou une zone précise du corps, ils permettent aussi d'obtenir la même efficacité thérapeutique avec une quantité plus faible de principe actif, donc à un coût réduit et en limitant les effets secondaires.

Ils sont protégés par 15 brevets.

Nos axes de recherche:

- intégration de Lipidots® dans les patchs de microaiguilles ;
- application aux vaccins humains et vétérinaires ;
- · production de lots de taille industrielle.

Quelles applications?

- vaccins à ARN messager;
- thérapies géniques pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques ;
- libération d'adjuvants en complément de vaccins et d'immunothérapies ;
- · administration ciblée de principes actifs ;
- imagerie de fluorescence in vivo.



Les Lipidots® ouvrent des perspectives inédites en matière de coût, d'efficacité et de facilité de stockage des vaccins à ARN messager. Nous travaillons avec plusieurs partenaires académiques et industriels, de la start-up aux groupes pharmaceutiques de taille internationale. »

Séverine Escaich, ingénieure en bio-ingénierie et bio-production au CEA-Leti

→ À lire aussi:

Overcoming immunogenicity issues of HIV p24 antigen by the use of innovative nanostructured lipid carriers as delivery systems: evidences in mice and non-human primates, vaccins npj 3, 46 (2018). doi.org/10.1038/s41541-018-0086-0

Contrôle de procédés

Des nanocapteurs pour faciliter le contrôle qualité des thérapies géniques

Pour lutter contre des maladies rares ou des cancers en introduisant du matériel génétique dans des cellules (thérapie génique), il faut produire en volume des virus inactifs chargés en ADN. Le CEA-Leti, en partenarait avec le MIT, développe des nanocapteurs pour effectuer le contrôle qualité de cette production en temps réel, avec une précision record. De quoi booster les rendements et réduire le coût d'accès à ces thérapies.

→ Comment ça marche?

L'élément sensible du capteur SNR (suspended nano resonator) est une poutre en silicium qui vibre à plusieurs MHz. Cette poutre comprend un canal microfluidique où circule une suspension de virus inactifs dans un liquide; on y trouve des capsides de virus chargées en ADN et d'autres vides.

Les fluctuations sont mesurées afin de calculer la distribution en masse des virus, et de déterminer le ratio de virus porteurs d'ADN dans l'échantillon par rapport aux capsides vides.

→ Quels atouts?

Il n'existe à ce jour aucune technologie de contrôle qualité non destructive pour cette application. La spectrométrie de masse demande plusieurs heures, coûte cher et rend l'échantillon inutilisable.

De plus, dans cette modalité de mesure, le capteur SNR atteint une précision de mesure inégalée (10⁻²⁰ g). Dans un développement ultérieur, il pourrait être connecté en configuration de dérivation à un bioréacteur, ce qui ouvrirait des perspectives sans précédent pour les producteurs de thérapie génique en termes de contrôle de la qualité.

> Nos axes de recherche

La technologie du capteur SNR a été étudiée pendant plusieurs années par le CEA-Leti avec le MIT. Elle est désormais industrialisable.

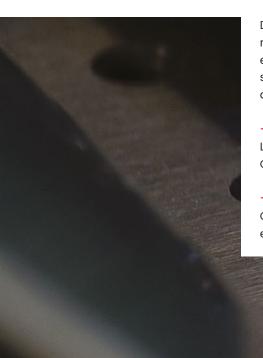
→ Quelles applications?

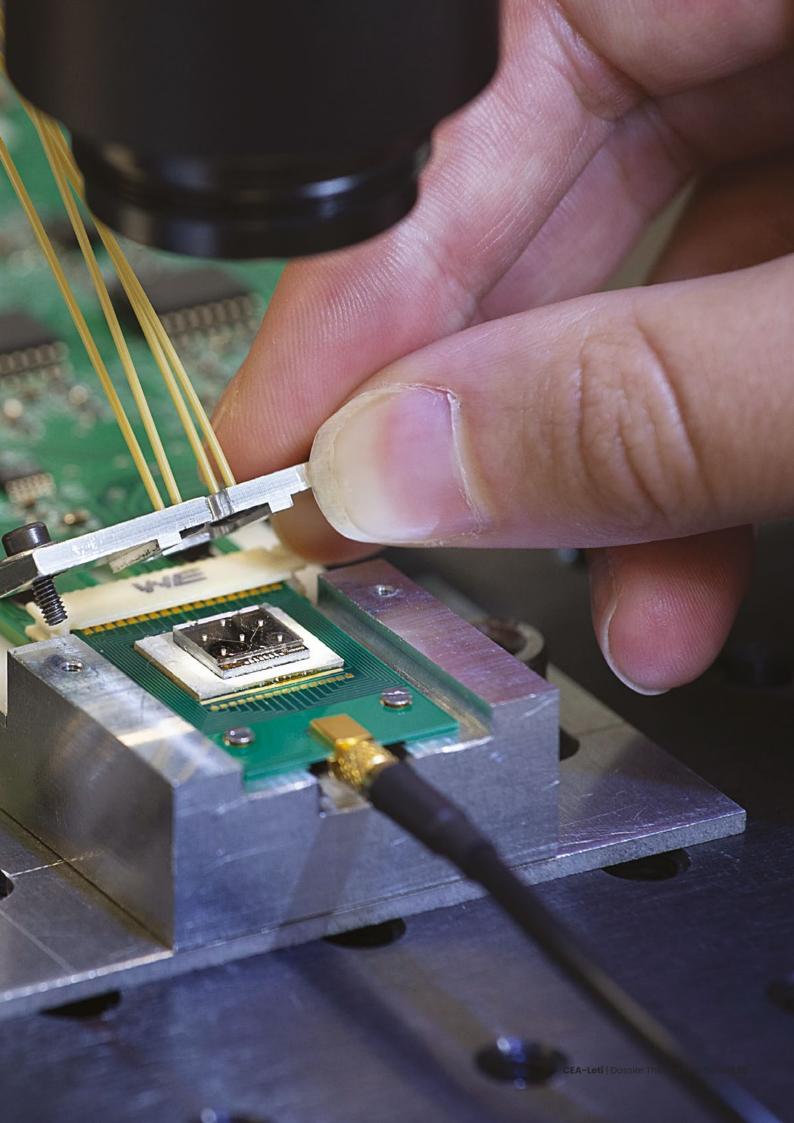
Contrôle qualité en bioproduction de thérapies géniques, vaccins à ARN messager et vésicules extracellulaires thérapeutiques.



Grâce au plan France Relance, nous démarrons plusieurs projets de recherche avec des partenaires académiques et industriels afin d'adapter le SNR à différentes bioproductions. Sa précision de mesure et son caractère non destructif en font un levier d'innovation exceptionnel. »

Vincent Agache, expert sénior en MEMS au CEA-Leti







Pour une surveillance renforcée de l'exposome

La qualité de l'alimentation, de l'eau, de l'air, des sols a des effets directs et documentés sur la santé humaine.

Il est indispensable de les surveiller pour prévenir, établir des cartographies, hiérarchiser les risques et les menaces. C'est l'objectif des projets technologiques du CEA-Leti sur ce sujet.

Ces projets ont en commun de délocaliser les objets analytiques et les chaînes préanalytiques sur le terrain, au plus près du milieu à observer, pour gagner en réactivité. Pour autant, la précision des résultats doit au moins égaler celle des équipements classiques de laboratoire ; et ils doivent être disponibles bien plus vite.

Autre exigence : imaginer des dispositifs d'analyse non opérateurs-dépendants, utilisables indifféremment par le vétérinaire, l'hydrologue, le technicien en agronomie ou l'ouvrier agricole. Enfin, ces dispositifs doivent être autonomes en énergie ou à faible consommation électrique, et connectés pour transmettre leurs résultats.

Sur ce domaine à très forts enjeux, le CEA-Leti a donné naissance à deux start-up,
Direct Analysis (productions agroalimentaires) et Diamsens (analyses de l'eau).
Il excelle dans le développement de capteurs, de laboratoires sur puce et de systèmes
d'imagerie sans lentille associés à de l'intelligence artificielle embarquée.

Environnement

Réduire le coût des analyses de qualité de l'air

Comment surveiller la qualité de l'air, responsable de 4,2 millions de décès prématurés par an, dans le monde^{*}? Le CEA-Leti développe plusieurs technologies de capteurs, en particulier des capteurs photoacoustiques performants et peu coûteux qui permettraient de multiplier les appareils de mesure sur le terrain.

→ Comment ça marche?

Les capteurs photoacoustiques utilisent des sources laser moyen infrarouge qui provoquent un échauffement des gaz ciblés; mais aussi des microphones miniaturisés qui détectent les sons caractéristiques émis par la dilatation thermique induite. Ces capteurs mesurent par exemple des concentrations de CO₂, CO, oxydes d'azote, formaldéhyde ou méthane.

→ Quels atouts?

Ces capteurs miniaturisés protégés par plus de 10 brevets s'intègrent dans des appareils d'analyse aussi performants que leurs équivalents de laboratoire, mais plus légers et plus compacts : ils peuvent facilement être déployés sur le terrain.

De plus, le CEA-Leti élabore des filières de fabrication sur silicium qui abaissent considérablement leur coût ; les lasers moyen infrarouge à cascade quantique, composants aujourd'hui très chers, pourraient voir leur prix divisé par mille, démocratisant ainsi l'accès à ces méthodes d'analyse spectroscopique.

Enfin, les capteurs photoacoustiques peuvent être très sensibles (jusque dans la gamme d'une partie par milliard, soit l'équivalent d'un millimètre cube dans un volume d'un mètre cube). Or, dans le cas de certains composés organiques volatils par exemple, des concentrations aussi faibles suffisent à produire un effet sur la santé humaine.

Nos axes de recherche :

- filière de fabrication de sources laser à cascade quantique sur silicium;
- intégration poussée du capteur;
- développement de mesures spécifiques multi-gaz.

Quelles applications?

- surveillance de la qualité de l'air intérieur et extérieur;
- surveillance de procédés et de rejets industriels;

Source: www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-



Afin de répondre aux différents besoins en termes de performances/coût/ usage, nous développons quatre autres technologies de capteurs : des capteurs de conductivité thermique, des capteurs infrarouge non dispersifs, des capteurs interférométriques, et des systèmes miniaturisés de chromatographie. »

Bertrand Bourlon, chef du laboratoire Capteurs optiques du CEA-Leti

→ À lire aussi:

A.Glière et al., Int J Thermophys 41, 16 (2020)



er Thématique Santé

Environnement Analyse sur le te la fiabili

Analyser les sols et l'eau sur le terrain, avec la fiabilité des mesures de laboratoire

En déportant les analyses de l'eau et des sols sur le terrain, le CEA-Leti rend possibles des démarches ambitieuses de suivi environnemental et de prévention des risques. Clé de ses systèmes : des capteurs électrochimiques ultrasensibles, intégrés dans des systèmes performants, compétitifs et faciles à utiliser.

→ Comment ça marche?

Grâce à leur couche chimiquement sélective associée à un transducteur électrochimique, les capteurs du CEA-Leti convertissent des événements biologiques ou chimiques en signaux électroniques, ensuite traités et transmis par des réseaux de communication sans fil.

Ils détectent dans les sols et l'eau la présence et la concentration de polluants industriels, métabolites de pesticides, métaux lourds, perturbateurs endocriniens, ou celle de nutriments indispensables aux plantes dans les terrains agricoles.

Quels atouts?

Les capteurs électrochimiques intéressent à la fois les acteurs de la surveillance de l'environnement et les exploitants agricoles. Ils sont intégrés dans des systèmes compacts et de faible coût, installés sur le terrain, qui suivent l'eau et les sols en temps réel ou à une fréquence prédéfinie. Ils s'affranchissent ainsi des étapes de prélèvement, d'envoi et d'analyse déportée en laboratoire.

Ils mènent des analyses rapides, aussi sensibles et aussi sélectives que celles des laboratoires, grâce à leurs mesures multiparamétriques et multimodales. Ils peuvent communiquer leurs données dans toutes les configurations, y compris la surveillance de nappes phréatiques plusieurs dizaines de mètres sous terre.

Nos axes de recherche :

- capteurs électrochimiques intégrés dans un laboratoire sur puce ;
- · traitement du signal;
- électronique basse consommation ;
- · capteurs bio-résorbables et capteurs sur papier.

→ Quelles applications?

- surveillance d'eaux naturelles, de nappes phréatiques, de réseaux d'eau potable, de piscines, de stations d'épuration, d'égouts, etc. ;
- · surveillance de sols industriels et de friches;
- surveillance de sols agricoles et des apports d'engrais et de pesticides.





Nos technologies visent à répondre aux enjeux croissants de gestion et surveillance de la qualité de l'eau, qu'elle soit dédiée à la consommation humaine, à l'irrigation ou à la réutilisation. »

Jérémy Scelle, responsable des partenariats au département Santé du CEA-Leti

Détecter et caractériser l'agressivité des cochons d'élevage

Des cochons d'élevage trop agressifs peuvent blesser leurs congénères. Et de nouvelles normes européennes vont interdire des gestes préventifs comme la castration. Aussi, le CEA-Leti met au point un dispositif de surveillance multi-capteurs qui détecte les comportements violents, l'excès de stress et les bagarres.

→ Comment ça marche?

Le dispositif électronique est fixé sur la boucle d'identification auriculaire du cochon. Il comprend un accéléromètre, un capteur de température et des capteurs biochimiques pour l'évaluation du stress. Les mesures sont traitées et analysées par intelligence artificielle, puis transmises par Bluetooth à un smartphone.

Dans le cadre du projet européen PigWatch, les données de l'accéléromètre sont confrontées à des enregistrements vidéo des animaux, annotés par des vétérinaires; ceci pour développer des algorithmes robustes de suivi en continu et de prédiction des comportements et des bagarres.

→ Quels atouts?

Avec l'interdiction prochaine de la castration et de la coupe préventive des queues (pour éviter des morsures), les éleveurs doivent trouver d'autres moyens de circonscrire les bagarres entre animaux. Ce dispositif électronique détecte à distance et en continu les comportements inhabituels, tels que l'agitation, un niveau de stress élevé ou de l'agressivité.

Il n'existe à ce jour aucun produit commercial pour cette application en raison de ses fortes contraintes : poids limité à 40 grammes, basse consommation, risques d'endommagement (morsures, urine). Le prototype du CEA-Leti a déjà été testé sur 60 animaux pendant deux semaines.

→ Nos axes de recherche:

- électronique basse consommation;
- intelligence artificielle embarquée;
- intégration de nouveaux capteurs électrochimiques ;
- packaging adapté au milieu.

→ Quelles applications?

- bien-être animal en élevage intensif;
- collecte de données pour chaînes de traçabilité dans l'alimentaire;
- surveillance d'élevages extensifs et alertes temps réel (attaques de prédateurs, etc.).



L'algorithme détecte les bagarres avec une spécificité supérieure à 80 %. Il indique aussi si les cochons sont actifs ou au repos, si le groupe s'agite de façon anormale, si certains animaux sont prostrés et sans doute malades. »

Sébastien Boisseau, chef du laboratoire Autonomie et intégration de capteurs au CEA-Leti





de doses produites sont des enjeux majeurs pour diminuer les coûts de production. Le CEA-Leti aide un acteur de ce secteur à améliorer ce chiffre en analysant de manière automatisée la qualité de sperme avec un appareil d'imagerie holographique miniaturisé, robuste et utilisable avec un niveau de formation minimal.

→ Comment ça marche?

Avec l'imagerie holographique, on s'affranchit d'une focalisation mécanique. L'image est focalisée et reconstruite par traitement mathématique, et analysée à l'aide d'algorithmes d'intelligence artificielle.

Quels atouts?

Un imageur holographique coûte dix fois moins cher qu'un microscope classique et dispose d'un champ de vision beaucoup plus large, ce qui lui permet d'imager des milliers d'objets biologiques à la fois. Sa capacité d'analyse repose sur la performance de ses algorithmes d'intelligence artificielle, et non sur le matériel.

Appliquée à l'insémination animale, cette technologie donne accès à la concentration, mais aussi à des anomalies du sperme. De plus, elle s'intègre dans un dispositif très compact, facile à installer dans un espace de travail contraint, et simple d'utilisation. Une solution est en cours de développement avec une société spécialisée dans le domaine de l'insémination animale.

Nos axes de recherche:

- caractérisation de la viabilité et de la morphologie des spermatozoïdes ;
- caractérisation de leur motilité (capacité à se déplacer);
- algorithmes de reconstruction d'images;
- · apprentissage profond et intelligence artificielle.

Quelles applications?

Analyse qualitative de sperme bovin pour l'insémination animale.



Spermatozoïdes de bovins observés au microscope



L'imagerie holographique permet le développement de solutions miniaturisées, automatisées et simples d'utilisation : une forte valeur ajoutée dans les applications en santé animale comme l'insémination chez le bovin. »

Yann De Boysson, responsable des partenariats industriels au département Santé du CEA-Leti

→ À lire aussi:

Phase and fluorescence imaging with a surprisingly simple microscope based on chromatic aberration.

O. Mandula, J-P. Kleman, F. Lacroix, C. Allier, D. Fiole, L. Hervé, P. Blandin, D. C. Kraemer, S. Morales. Opt Express. 2020 Jan 20;28(2): 2079-2090. doi: 10.1364/0E.28.002079.



Agroalimentaire

Détecter les bactéries et allergènes en quelques heures

Détecter au plus vite les contaminants dans des produits alimentaires est un enjeu de santé publique et d'efficacité industrielle. Le CEA-Leti développe des laboratoires sur puce qui livrent leurs résultats en quelques heures, là où il fallait jusqu'ici un à plusieurs jours.

→ Comment ça marche?

Un laboratoire microfluidique sur puce (format carte de crédit) effectue de manière automatisée toutes les étapes d'un protocole d'analyse, telles qu'elles sont menées habituellement en laboratoire. Pour les bactéries, il extrait l'ADN puis l'amplifie par PCR. Pour les allergènes, il réalise simultanément la détection par réaction antigène-anticorps (tests Elisa) et par analyse biomoléculaire (PCR). Une même cartouche peut rechercher 3 à 5 pathogènes ou allergènes.

Quels atouts?

Le laboratoire sur puce bouscule les repères en matière de délais d'analyse, tout en assurant la même qualité de détection : jusqu'à 2 heures là où il faut souvent 24 heures à un laboratoire pour la détection de bactéries et jusqu'à 10 jours pour les allergènes. Il permet également de réaliser les analyses sur site, sans recours à un laboratoire et à un technicien spécialisé.

Pour les industriels de l'agroalimentaire, c'est le moyen de réduire drastiquement les délais de libération des lots, d'éviter de coûteux rappels produits et de mener simplement les autocontrôles préventifs de l'outil de production. Ils offrent ainsi des garanties accrues de sécurité sanitaire aux consommateurs. La technologie est protégée par une dizaine de brevets.

Nos axes de recherche:

- automatisation et portage sur composants microfluidiques de nouveaux protocoles d'analyse;
- augmentation du nombre d'analyses sur une même cartouche microfluidique ;
- · réutilisation des cartouches.

Quelles applications?

- détection de bactéries : listeria, salmonellose, escherichia coli, etc. ;
- · détection d'allergènes : gluten, sésame, amande, etc.;
- · détection de mycotoxines.



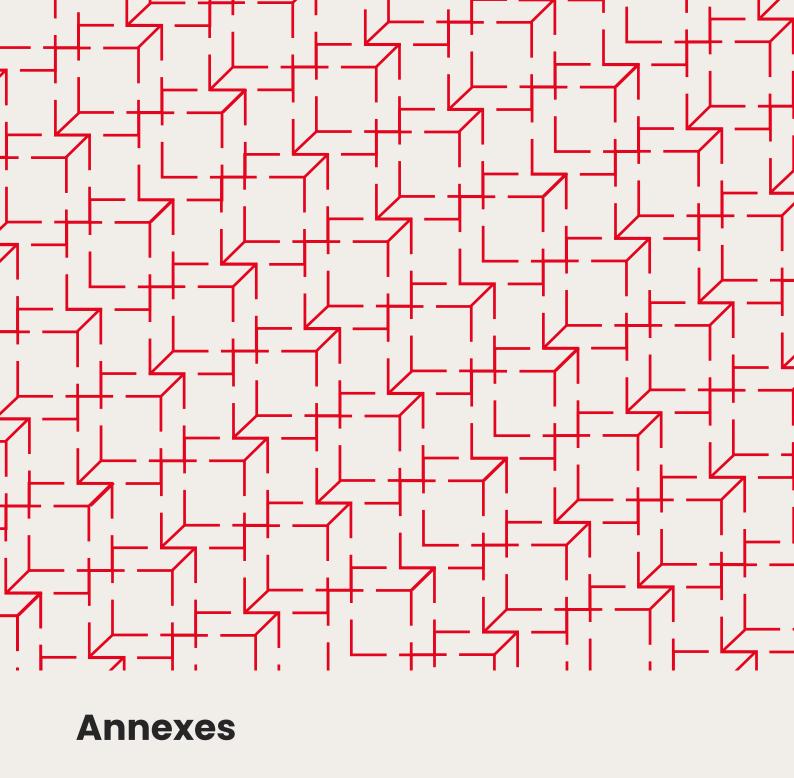
Détection du gluten par méthode Elisa en carte microfluidique

SUCCESS STORY: DIRECT ANALYSIS

La start-up Direct Analysis, créée en 2021, exploite les technologies du CEA-Leti pour accélérer les contrôles bactériologiques dans l'industrie agroalimentaire. Le délai de rendu des résultats est divisé par quatre.

→ À lire aussi:

A versatile and automated microfluidic platform for a quantitative magnetic bead based protocol: application to gluten detection.
C. Parent et al. Lab On A Chip, Issue 12, 2022.





- _ Les plateformes technologiques du CEA-Leti
- _ Les principaux partenaires de recherche au sein du CEA
- _ Pourquoi travailler avec le CEA-Leti

Les plateformes technol du CEA-Leti

Plateforme salles blanches

Dotée d'un parc d'équipements microélectroniques de classe mondiale, la plateforme Salles blanches réalise, pour les applications en santé, des dispositifs ultra-miniaturisés, extrêmement performants et peu gourmands en énergie.

→ Quand faut-il recourir au silicium?

Développer des composants sur silicium représente un investissement initial conséquent en raison des coûts de R&D élevés de la microélectronique. Pour l'amortir, il faut produire des millions d'unités ou réaliser des dispositifs à très forte valeur ajoutée. C'est donc dès le début de la conception que les experts Santé du CEA-Leti évaluent la pertinence d'un recours au silicium. Les projets les plus fréquents : capteurs avancés, parties réutilisables de circuits microfluidiques, capteurs pour la bioproduction.

→ Des fonctionnalités exceptionnelles

Les technologies silicium offrent des performances exceptionnelles. Elles donnent par exemple naissance à des micro-résonateurs capables de détecter des masses d'un cent millième de milliardième de gramme (10⁻¹⁴), pour comparer en quelques heures l'efficacité de différents anticancéreux. Autre exemple : des capteurs de suivi de procédés de bioproduction qui permettront à terme de décupler le rendement de certaines étapes de production de médicaments et de les fiabiliser.

→ Concevoir des objets simples à fabriquer

La plateforme dispose d'un parc d'équipements pré-industriels, très proches de ceux utilisés par les fondeurs dans leurs usines. Pour chaque développement destiné à la santé, elle valide un procédé de fabrication complet qui sera

transféré au sous-traitant final : le partenaire industriel a ainsi l'assurance, de pouvoir produire rapidement des volumes, à un niveau de qualité élevé et à coût maîtrisé (modèle Lab-to-fab).

→ Principaux équipements:

- lignes CMOS 200 et 300 mm;
- lignes MEMS 200 et 300 mm;
- lignes de co-intégration MEMS et CMOS 200 et 300 mm;
- plateforme photonique 100 mm;
- plateforme de nanocaractérisation.



ogiques

Plateforme de micro et nano technologies pour la santé

Forte de 150 chercheurs et dotée d'équipements de pointe, la plateforme de micro-nanotechnologies pour la Santé du CEA-Leti conçoit et fabrique des systèmes microfluidiques, des systèmes optiques et des dispositifs médicaux portés. Elle développe également des algorithmes dédiés aux applications de santé.



Conformité by design

La plateforme a pour objectif de transférer des capteurs, des systèmes et des algorithmes à ses partenaires industriels, pour qu'ils soient certifiés et mis sur le marché dans les meilleurs délais. Elle intègre les contraintes réglementaires, dans toutes les étapes de développements pour rendre ses technologies conformes by design aux exigences d'une utilisation chez l'Homme.

→ Technologies microfluidiques

La microfluidique est une source majeure d'innovations en santé pour des diagnostics au chevet du patient ou des travaux de recherche sur les organoïdes sur puce. Grâce à plus de vingt ans de R&D et 46 familles de brevets sur ce sujet, la plateforme conçoit des solutions adaptées à chaque cas applicatif, à partir d'une technologie microfluidique générique pouvant intégrer des composants microélectroniques spécifiques. Elle fabrique des cartes de niveau semi-industriel dans des salles blanches au degré de propreté adapté au domaine médical.

> Dispositifs médicaux portés

Les dispositifs médicaux portés conçus et intégrés par la plateforme s'appuient sur des technologies pré-certifiées pour l'investigation clinique, afin de sécuriser les développements et de réduire le délai de mise sur le marché. Compte tenu de leur interfaçage avec le corps humain, ils respectent des critères stricts de sécurité dont la biocompatibilité.

→ Imagerie sans lentille

La plateforme dispose d'une forte expertise en imagerie sans lentille. Par rapport à la microscopie traditionnelle, celle-ci permet d'imager rapidement de très larges champs et de multiplier les prises de vues. Une technologie idéale pour le développement d'outils d'intelligence artificielle permettant l'analyse de ces bases d'images de très grande taille.

Principaux équipements :

- microfabrication: micro-usinage, découpe laser et formage à chaud, packaging capteurs et systèmes;
- chimie de surface: plasma de fonctionnalisation de surfaces;
- plateforme de dispositifs médicaux de référence : EEG, ECG, fNIR, pression artérielle, onde de pouls, échographie, etc.;
- bancs optiques : spectroscopies Brillouin et Raman, microscopie de phase, microscopie sans lentille.

Les principaux partenair de recherche au sein du

Le CEA-Irig, institut de la Direction de la recherche fondamentale du CEA

La Direction de la Recherche Fondamentale (DRF) du CEA exerce son activité dans les domaines de la physique, de la chimie, de la biologie et de la santé, des sciences des matériaux, des sciences du climat et de l'environnement. Au sein de cette direction, l'institut CEA-lrig, créé le le janvier 2019, mène des recherches en biologie, santé, nanosciences, cryotechnologies et nouvelles technologies pour l'énergie et l'environnement. Physiciens, chimistes, biologistes, médecins, informaticiens et mathématiciens participent conjointement à cette recherche fondamentale et aux applications qui en découlent, conférant à l'Irig une capacité remarquable pour répondre aux grands défis sociétaux.

L'excellence scientifique qui est développée au sein des équipes et l'ensemble des expertises qui sont réunies au sein du CEA-Irig permettent le développement de recherches multidisciplinaires et s'appuient sur un parc tout à fait exceptionnel de plateformes et infrastructures de recherche. Les travaux de recherche sont généralement menés dans le

cadre de partenariats académiques nationaux et internationaux ; ils conduisent à de nombreuses applications, permettant à l'Irig de valoriser et développer des partenariats industriels avec des start-up, des PME et de grandes entreprises.





es CEA





Clinatec, centre de recherche biomédicale Edmond J. Safra

Clinatec, centre de recherche biomédicale Edmond J. Safra, est une structure quadripartite composée du CEA, du CHU Grenoble Alpes, du Fonds Clinatec et de l'Université Grenoble Alpes. Clinatec associe la recherche médicale et l'innovation technologique en un même lieu pour apporter de nouvelles solutions aux patients. Les missions de Clinatec sont la conception, le développement et la validation clinique de dispositifs médicaux innovants basés sur des besoins médicaux et utilisant des technologies de pointe. Ces missions sont assurées par une équipe multidisciplinaire composée de mathématiciens, physiciens, électroniciens, informaticiens, biologistes, médecins et personnels de santé.









Pourquoi travailler avec le CEA-Leti

Grand groupe, start-up, PME, ETI... nombreuses sont les entreprises à avoir engagé un partenariat de longue date avec le CEA-Leti.

De la preuve de concept à la production industriel (*lab-to-fab*), le CEA-Leti accompagne ses partenaires à toutes les étapes clés de leurs projets d'innovation. S'appuyant sur une expertise reconnue, il contribue à la diffusion de nouvelles technologies au travers d'une politique de transfert industriel qui limite la prise de risque et le délai de mise sur le marché.

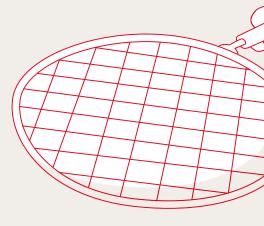
Accompagner les industriels dans leurs projets d'innovation

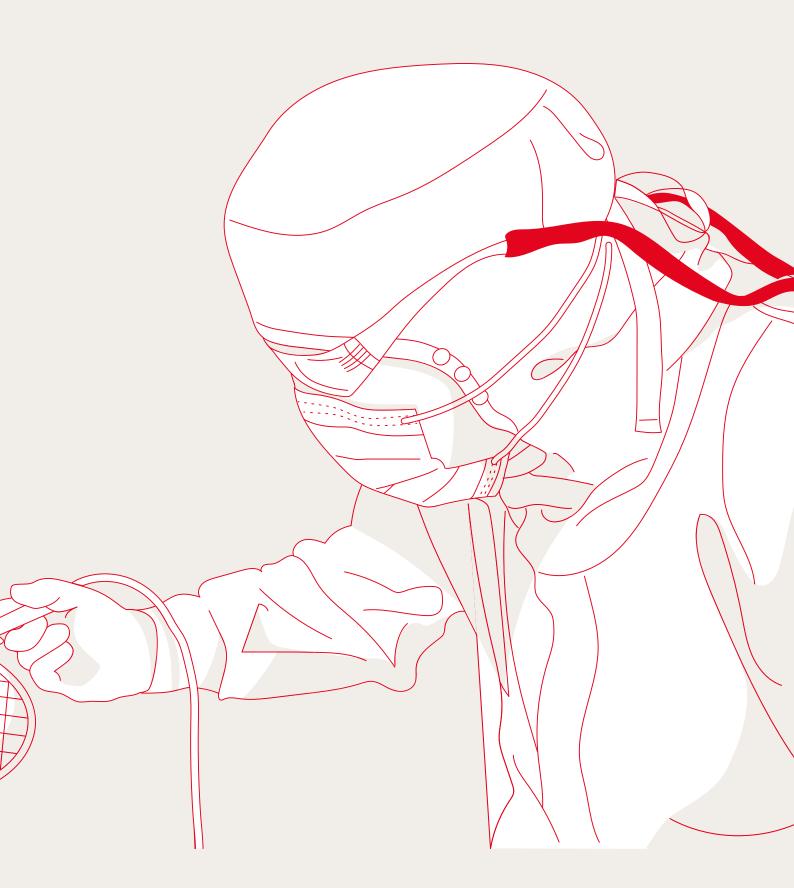
Être partenaire industriel du CEA-Leti permet d'accéder à :

- des infrastructures de recherche pré-industrielles, dont 11 000 m² de salles blanches permettant la réalisation de tests, prototypes et la validation de lots sur des lignes pilotes;
- des équipes multidisciplinaires fortes de plus de 2000 talents dotés d'une double culture « ingénieurs-chercheurs »;
- un portefeuille de 3 200 brevets et une démarche de protection et de sécurisation des innovations, dans la perspective d'une exploitation différenciante et sécurisée par ses partenaires industriels;
- une culture de la confidentialité et de la protection de données durant toute la durée du partenariat, et au-delà ;
- des compétences et des dispositifs de transfert technologique reconnus, notamment par la création de start-up;
- un écosystème de partenaires sur l'ensemble de la chaine de valeur,
 de la recherche académique aux start-up et acteurs industriels majeurs.

Des plateformes technologiques de pointe

- → Salles blanches
- → Nano-caractérisation
- → Photonique
- > Cybersécurité
- Micro-nanotechnologies pour la santé
- → Clinatec
- > Télécommunications
- → Systèmes cyber-physiques
- → Électronique de puissance
- → Microsystèmes 200 mm et 300 mm
- → Conception de circuits intégrés







Les résultats de recherche présentés dans ce document ont été obtenus grâce à un grand nombre de projets, dont beaucoup ont été financés par des organismes publics au niveau local, national et européen. Par conséquent, nous tenons à exprimer notre reconnaissance et notre profonde gratitude pour le soutien de la région Auvergne Rhône-Alpes, de la Métropole de Grenoble Alpes, du département de l'Isère, de l'État français (France 2030, Agence Nationale de la Recherche, Plan de relance, Bpifrance) et de la Commission européenne (Horizon Europe, Unité Mixte KDT).

À propos du CEA-Leti

Le CEA-Leti, implanté sur le centre du CEA-Grenoble, est un institut de recherche technologique du CEA, pionnier dans les domaines des micro et nano-technologies.

Il développe des solutions applicatives innovantes et compétitives pour répondre aux défis mondiaux actuels, notamment les énergies propres et sûres, la santé, le transport durable et la transition numérique. S'appuyant sur des infrastructures préindustrielles, ses équipes multidisciplinaires proposent leur expertise au travers d'applications variées, des capteurs au calcul intensif, en passant par le traitement des données ou encore la puissance. Le CEA-Leti développe des relations de long terme avec ses partenaires industriels et essaime des start-up technologiques avec plus de 75 créations. Le CEA-Leti rassemble 2000 chercheurs, un portefeuille de 3 200 brevets et 11000 m² de salles blanches et possède des bureaux dans la Silicon Valley, à Bruxelles et à Tokyo. Il est membre du réseau des Instituts Carnot et de l'IRT Nanoelec.

Plus d'infos sur cea-leti.com

CEA-Leti, technology research institute

17 avenue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 9, France <u>cea-leti.com</u>







