

# Présentation 26 juin 2013



INSTITUT  
PIERRE-GILLES  
DE GENNES

Pour la microfluidique



PSL★  
RESEARCH  
UNIVERSITY

# Patrick Tabeling



INSTITUT  
PIERRE-GILLES  
DE GENNES

Pour la microfluidique



PSL★  
RESEARCH  
UNIVERSITY



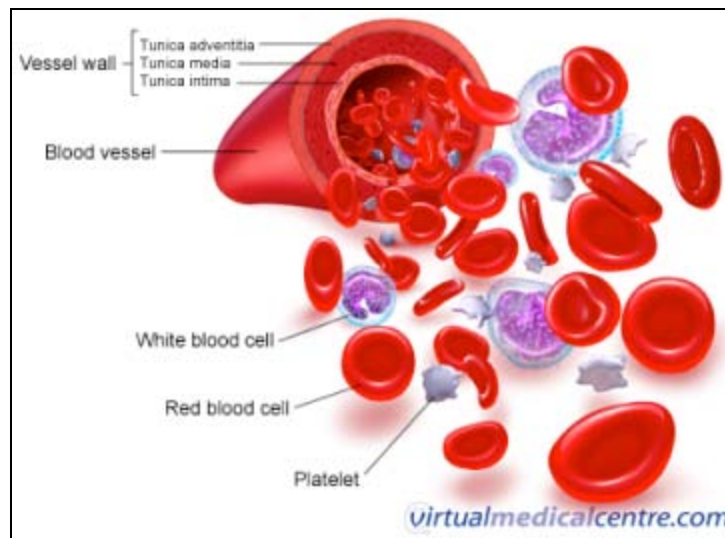
# Le LABEX et l'EQUIPEX IPGG en dix transparents

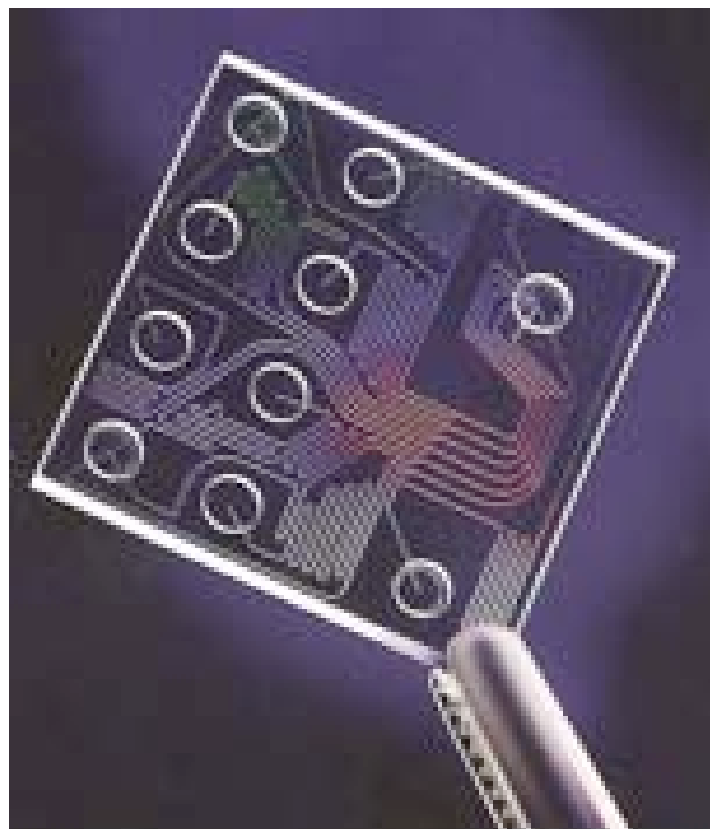


La microfluidique, c'est la science de la manipulation des fluides à l'échelle micrométrique.



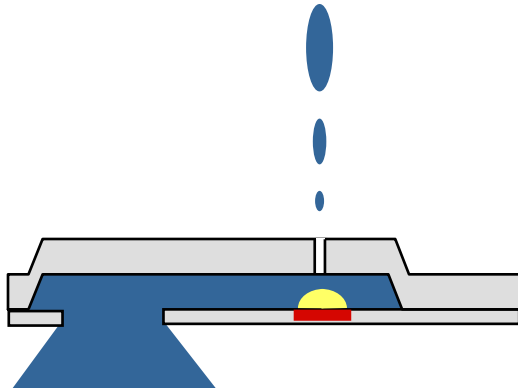
# La nature maîtrise les micro-écoulements





Puce commercialisée par Caliper-Agilent

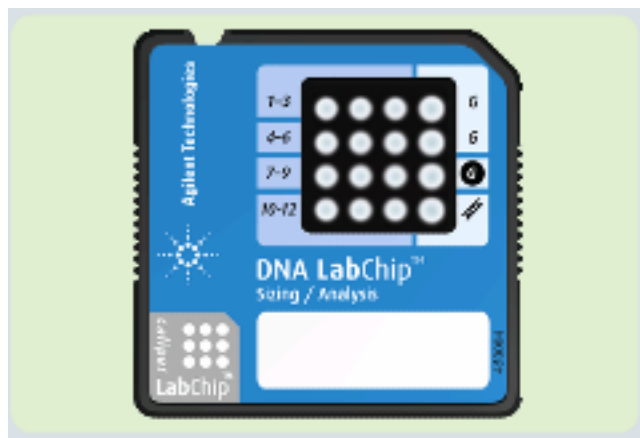
# Aujourd'hui, les applications décollent



Imprimante à jet d'encre



Puce diagnostique rapide Abbott



Analyse ADN Agilent Caliper



Papier électronique

*etc...*

# La période actuelle représente un décolllement pour la microfluidique

- Décollement des applications: médecine, affichage, impression, cosmétique, industrie pharmaceutique, génie chimique, pétrole,... (~ 600 utilisateurs industriels)
- Décollement des créations de start-up ( ~ 240 dans le monde)





# IPGG, c'est 14 équipes s'associant pour développer la microfluidique et ses applications



# L'IPGG est au centre d'un projet immobilier d'envergure





IPGG: 6000 m<sup>2</sup> ouverts pour la microfluidique,  
Financement : 15 (+25) M€; Ouverture 2015



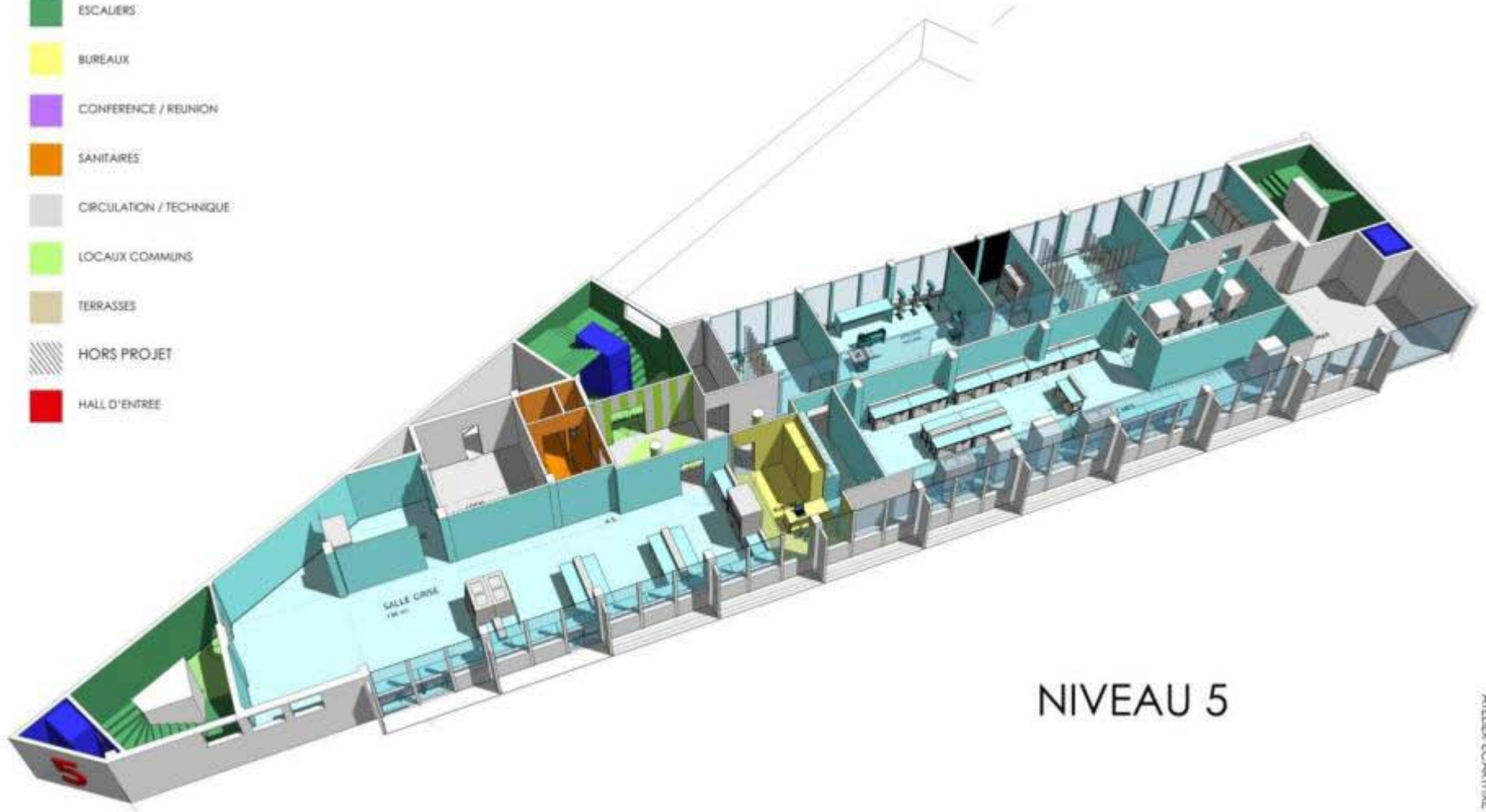
# ***DEPUIS 2011.....***

- 4 start-up créées dans les équipes de l'IPGG
- Collaborations avec grandes entreprises en discussion
- Financement de 8 thèses, 2 post doctorants
- Introduction de technologies nouvelles en France
- Création d'un parcours Microfluidique (Master Recherche)



# LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE

- LABORATOIRES
- ASCENSEURS
- ESCALIERS
- BUREAUX
- CONFERENCE / REUNION
- SANITAIRES
- CIRCULATION / TECHNIQUE
- LOCAUX COMMUNS
- TERRASSES
- HORS PROJET
- HALL D'ENTREE



NIVEAU 5

L'homme a développé la technologie depuis une bonne dizaine d'années.

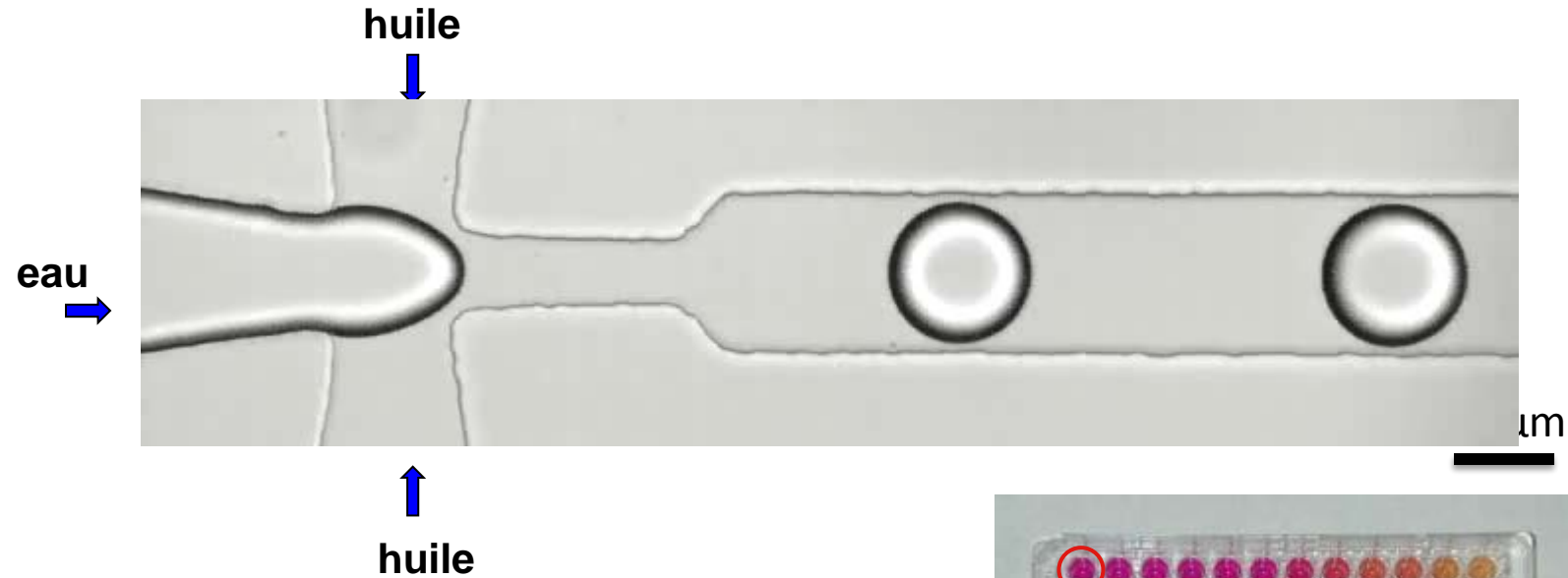




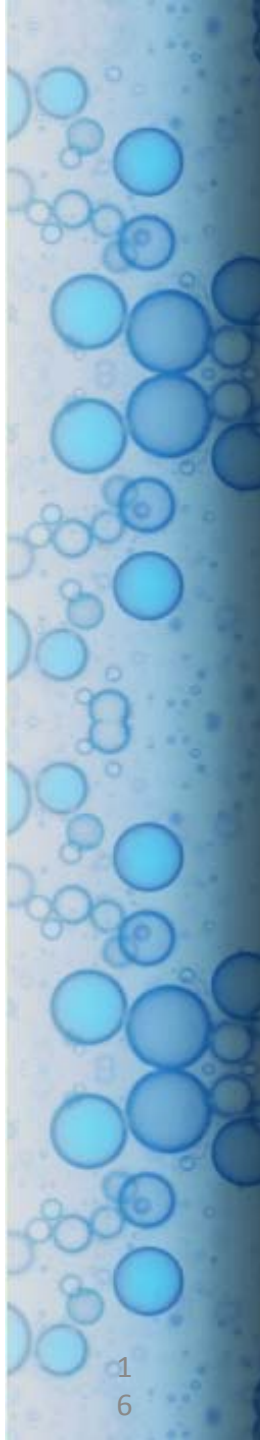
Andrew Griffiths  
&  
Laurent Boitard

# MICROFLUIDIQUE DE GOUTTES

Miniaturisation



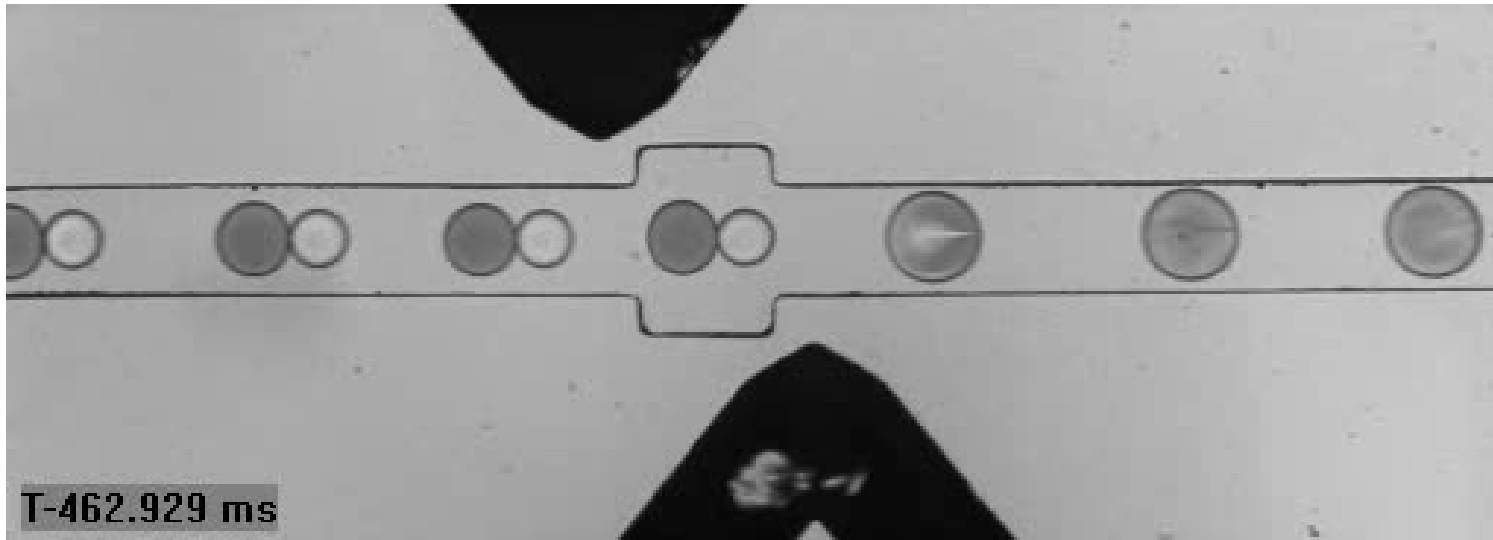
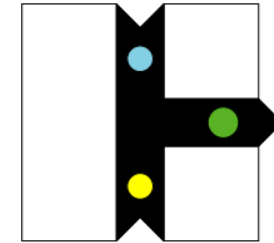
1 goutte = 1 bioréacteur  
1,000 à 1,000,000 plus petit  
qu'un puit de microplaque





# MICROFLUIDIQUE DE GOUTTES

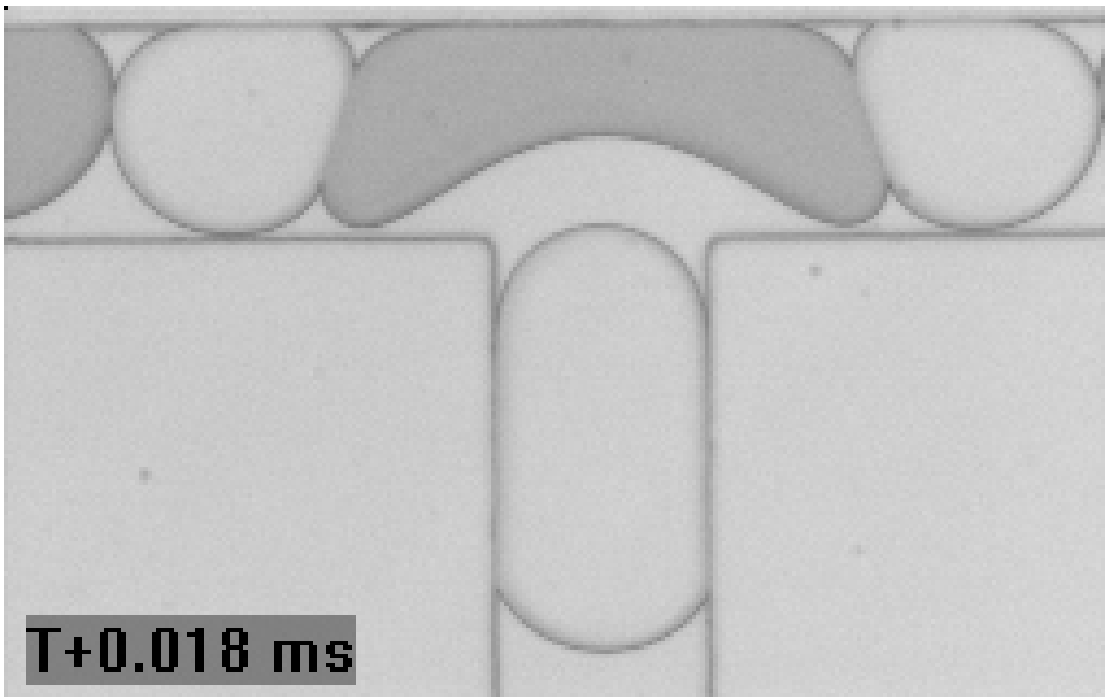
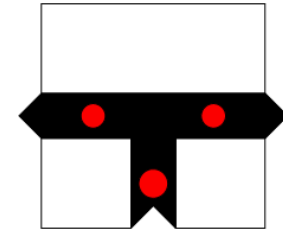
Automatisation des opérations



Mélange de gouttes par électro-coalescence

# MICROFLUIDIQUE DE GOUTTES

Automatisation des opérations

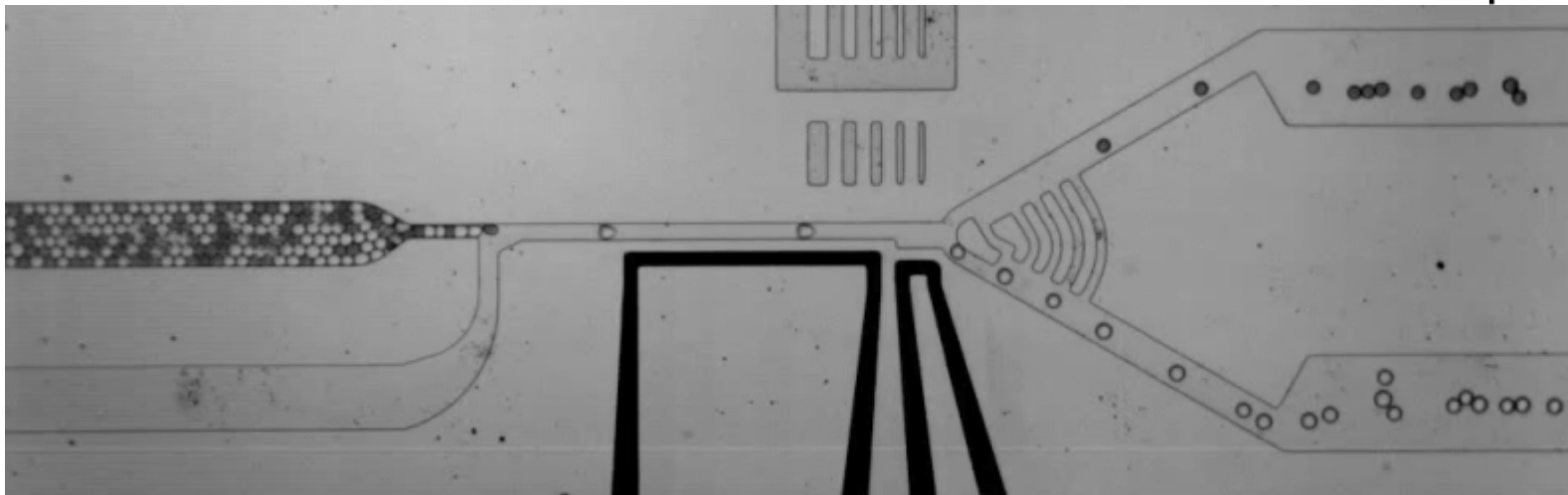
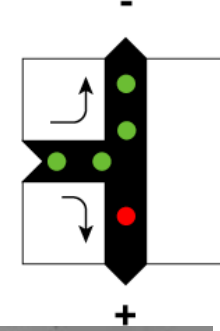


Division passive des gouttes



# MICROFLUIDIQUE DE GOUTTES

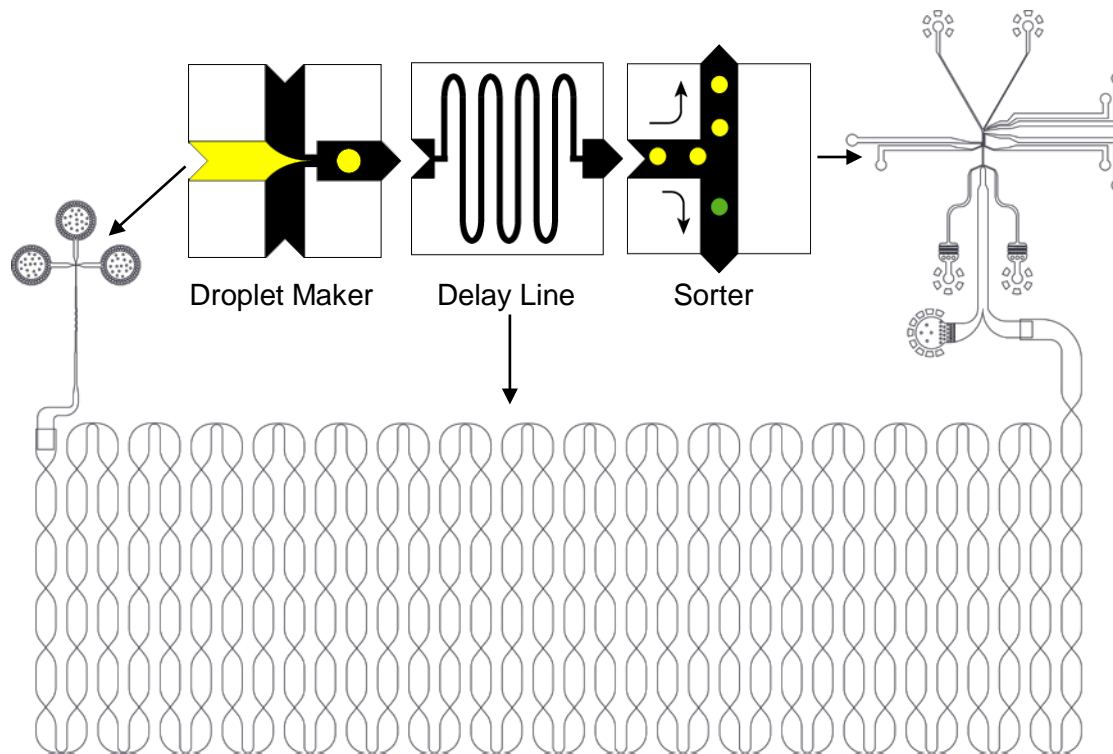
Automatisation des opérations



Manipulation de 2000 gouttes par seconde

# MICROFLUIDIQUE DE GOUTTES

Intégration sur une même puce



Pas de parties amovibles

# MICROFLUIDIQUE DE GOUTTES

En chiffres

Automate      Microfluidique

Total reactions	$5 \times 10^7$	$5 \times 10^7$
Reaction volume	100 $\mu\text{L}$	6 pL
Total volume	5,000 L	150 $\mu\text{L}$
Reactions/day	73,000	$1 \times 10^8$
Total time	$\sim 2$ years	$\sim 7$ h
Number of plates/devices	260,000	2
Cost of plates/devices	\$520,000	\$1.00
Cost of tips	\$10 million	\$0.30
Amortized cost of instruments	\$280,000	\$1.70
Substrate	\$4.75 million	\$0.25
Total cost	\$15.81 million	\$2.50



# MICROFLUIDIQUE DE GOUTTES

Valorisation

Pharmaceutiques



Lauréat du Concours OSEO « Création et Développement » 2013

Biotechnologie industrielle

**Projet DigiScreen**

Lauréat du Concours OSEO « En Emergence » 2013

Diagnostic

Projet en collaboration avec bioMérieux



Jean-Louis Viovy



institut**Curie**

# La plateforme “Ephesia” pour le tri de cellules cancéreuses

**Equipe Macromolécules et Microsystèmes en Biologie et Médecine**

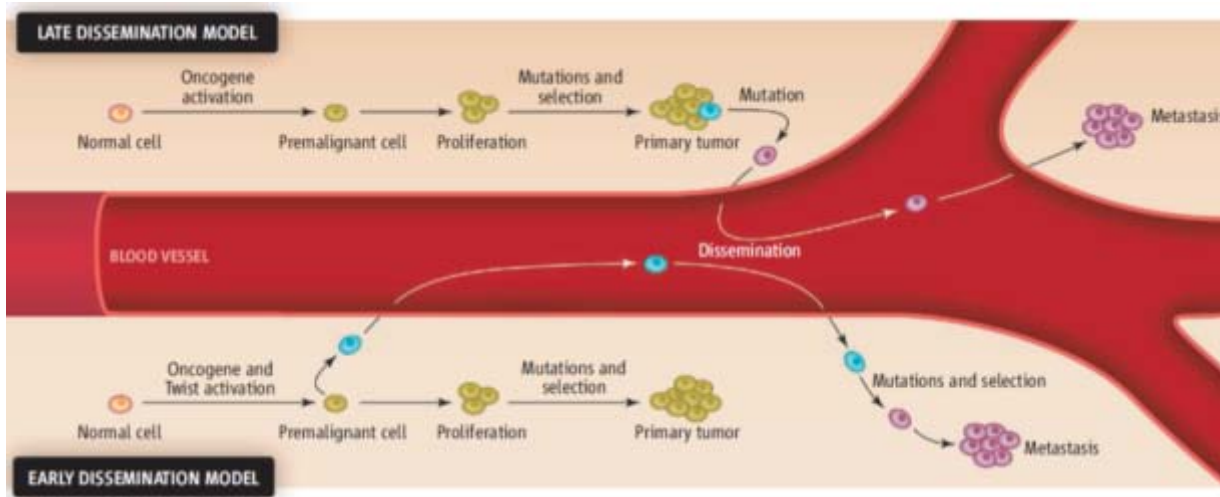
Institut Curie, CNRS, University Pierre et Marie Curie, IPGG

Jean-Louis Viovy





# L'enjeu: 90% des décès par cancer sont dûs aux métastases

- Le processus métastatique:



Klein, *Science*, 2008

Liotta, *Science*, 2001

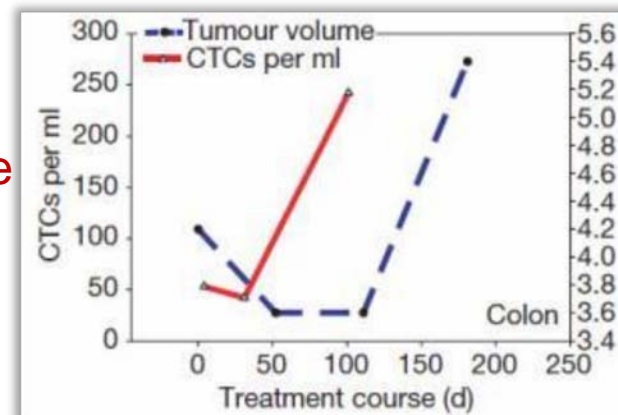
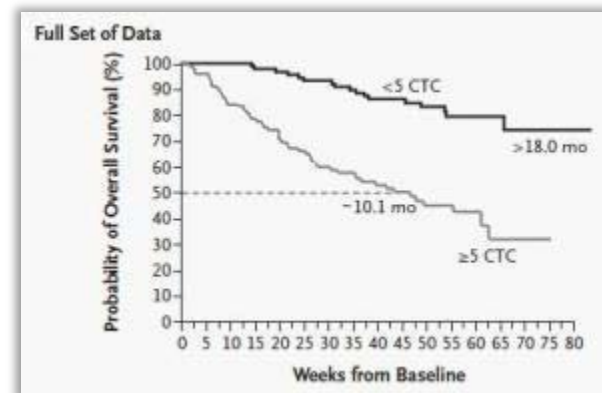
Tumeur primaire  Cellules tumorales circulantes (CTC)  Tumeurs secondaires (métastases)

- Souvent multiples
- Difficilement opérables
- Développement de résistances aux traitements (hétérogénéité et instabilité des populations tumorales)
- Evolution “occulte”



# Le projet EPHESIA: détecter et analyser les cellules tumorales circulantes à l'aide de la microfluidique

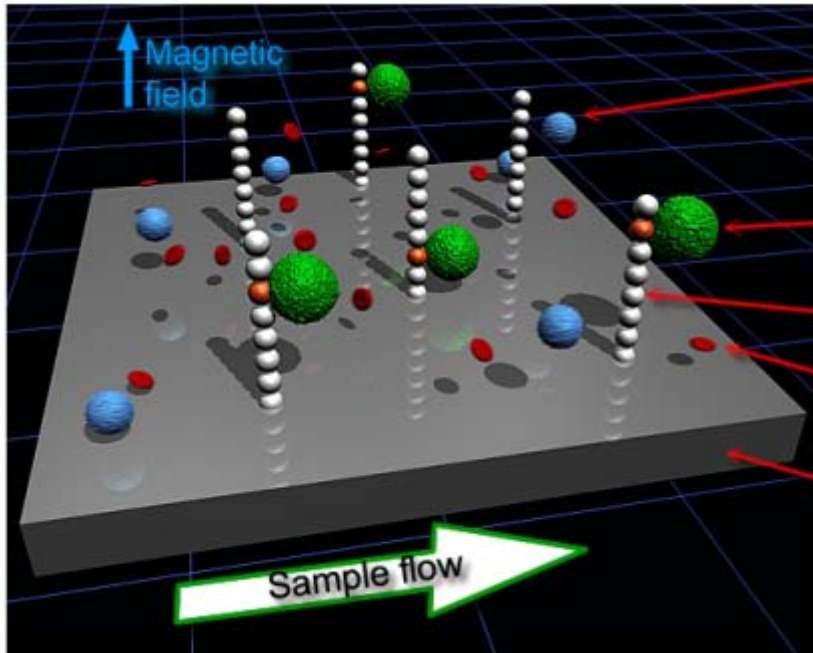
- **Sang: prélèvement minimalement invasif**
  - “biopsie liquide”
  - Toujours accessible (suivi en continu des patients)
- **Pronostic**
  - Présence de CTC, risque accru de métastases
- **Suivi de traitement**
  - Augmentation des CTC: échappement thérapeutique
- **Typage multimodal (protéines, génétique) des CTC**
  - Sélection du meilleur traitement (**thérapies ciblées**)
- **Recherche fondamentale et pharmaceutique**
  - Comprendre le processus métastatique
  - Tester médicaments sur “vraies” cellules tumorales





# Combiner la microfluidique et les “fluides complexes”

- Particules magnétiques porteuses d'anticorps “tamis à cellules”



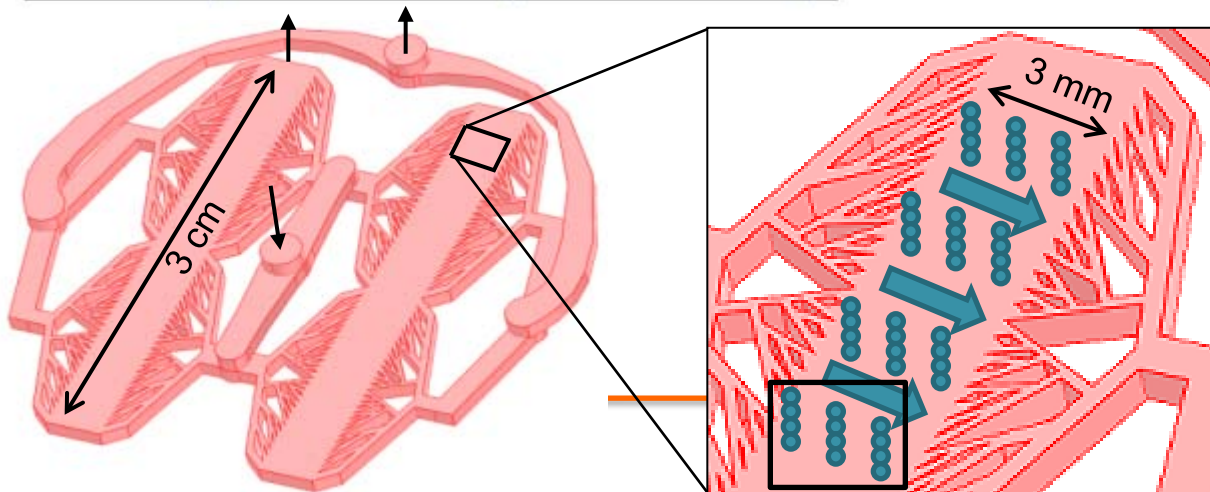
Globule blanc

Cellule cancéreuse ( env 1 par ml!)

Billes magnétiques porteuses d'anticorps spécifiques

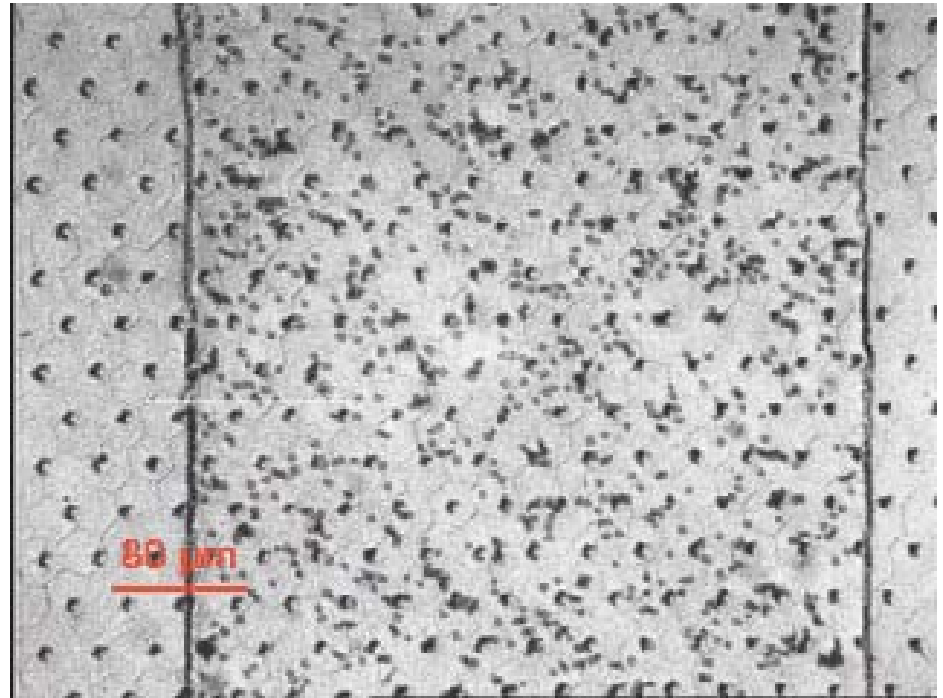
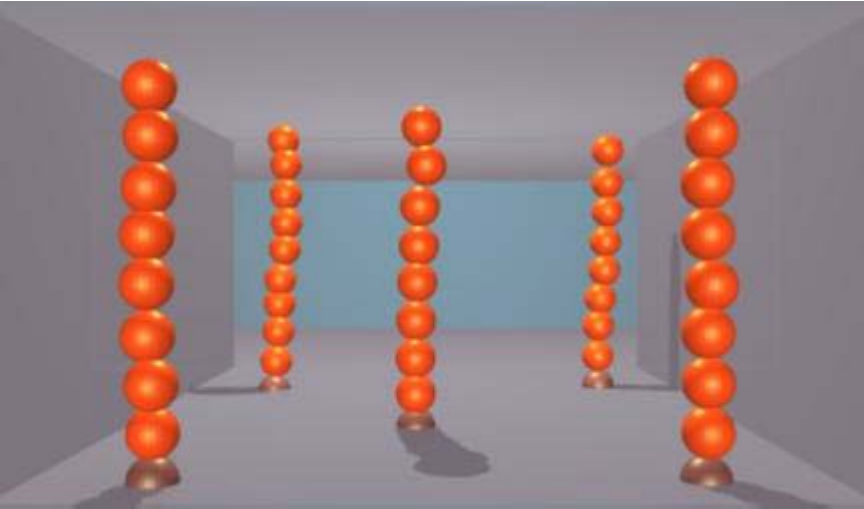
Globules rouges

Surface d'ancrage



# Magnetic “super assembly”

---

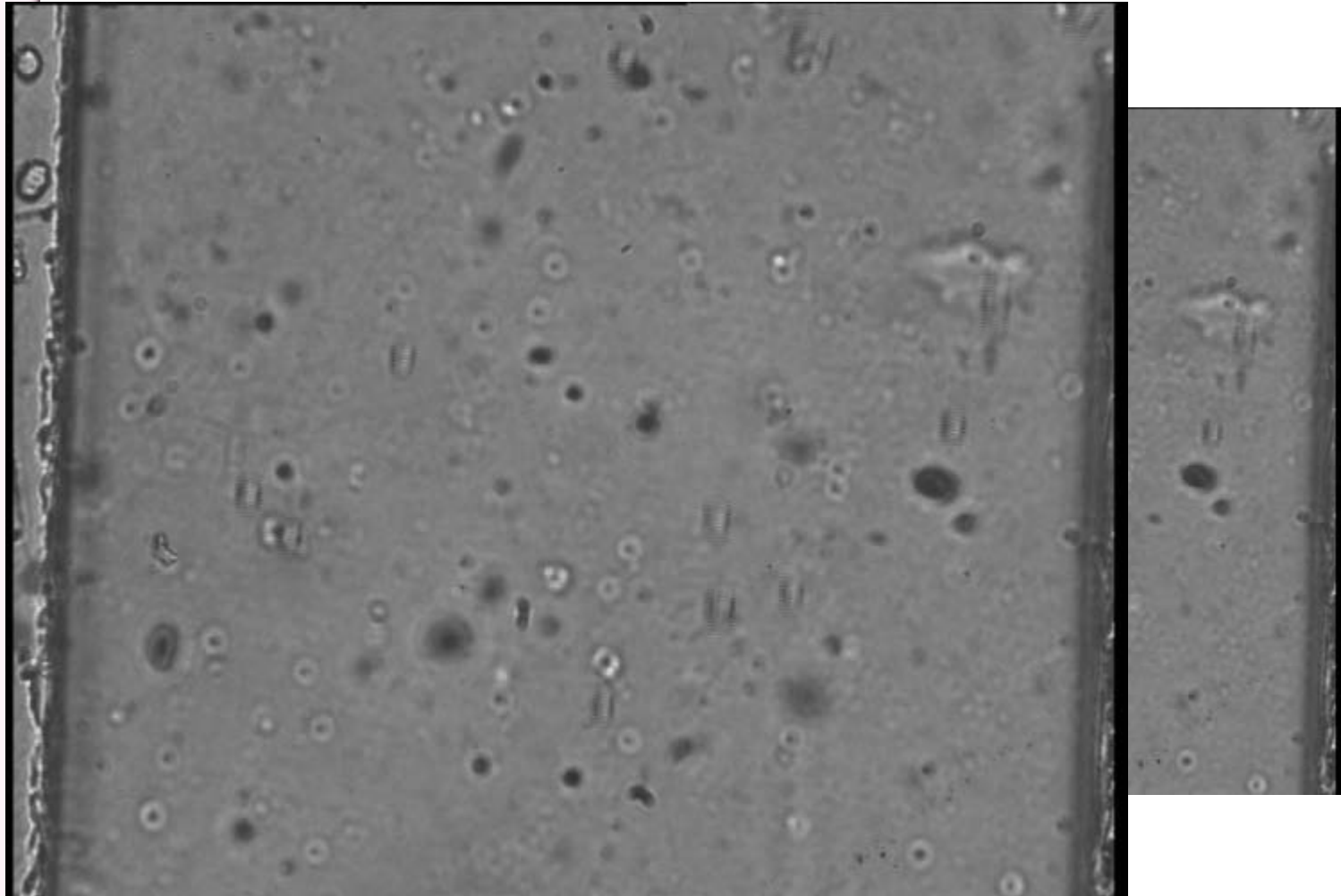


## ■ Avantages

- Géométries inaccessibles aux techniques conventionnelles
- Fabrication simplifiée (coût de production)
- Partie “biologique” faite en gros volume “batch” (coût, contrôle qualité, flexibilité)
- Possibilité de récupération des cellules pour analyses ultérieures (séquençage)

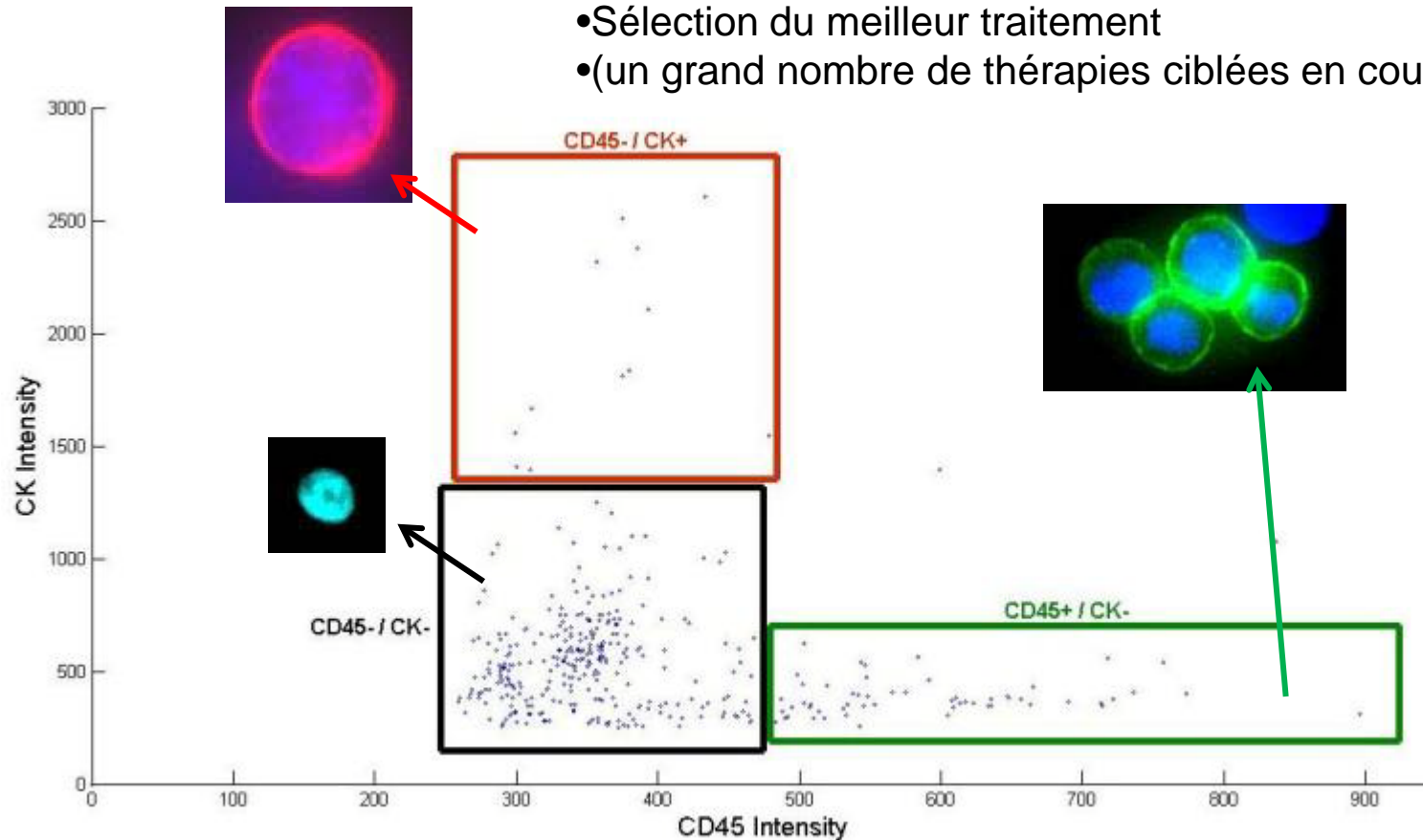


# Capture of a (fluorescent) cancer cell spiked in blood cells.

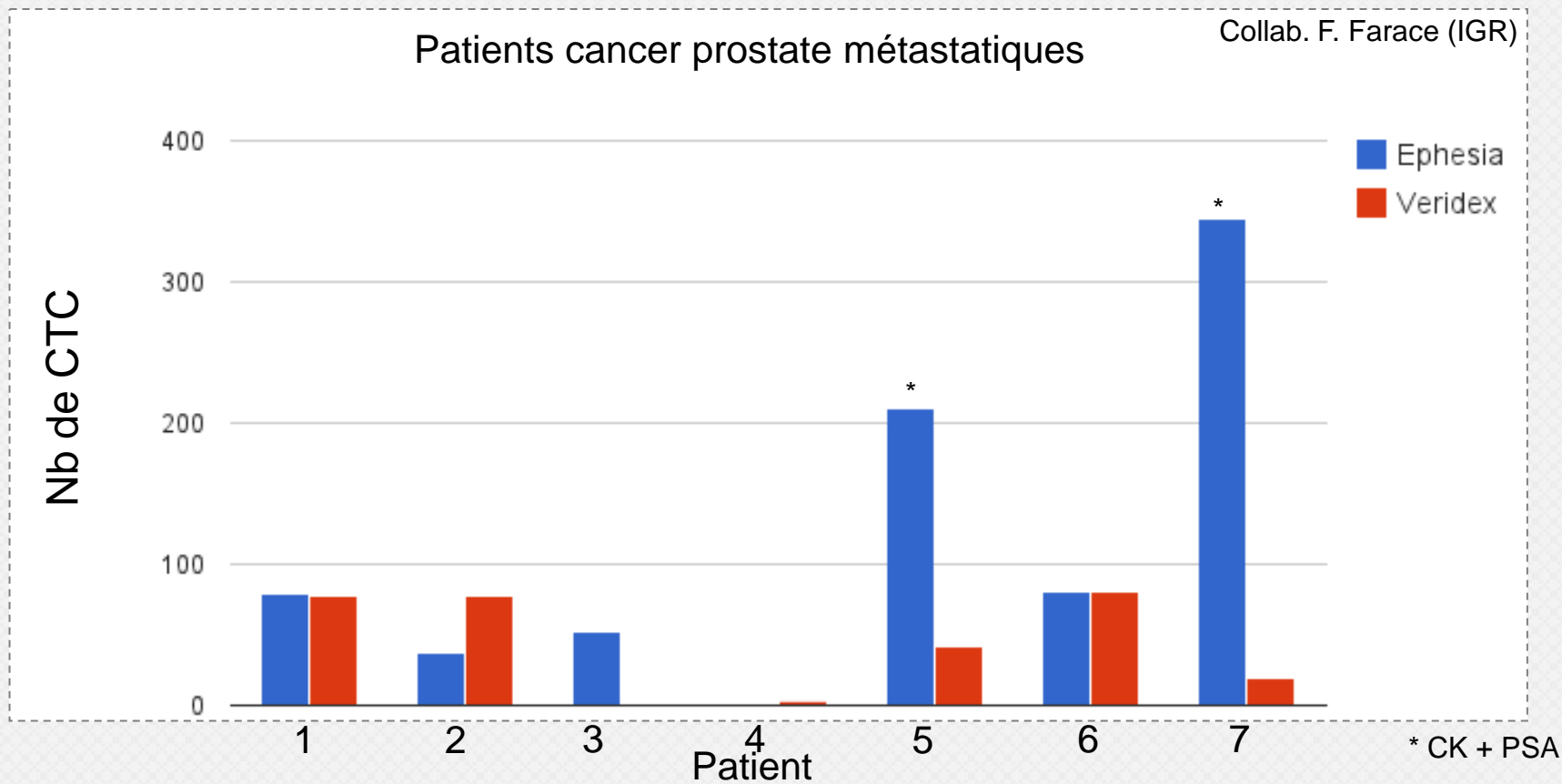


# “Cartographie” quantitative des sous-populations tumorales

- « Carte d'identité » des métastases
- Suivi dans le temps (anticiper échappement thérapeutique)
- Sélection du meilleur traitement
- (un grand nombre de thérapies ciblées en cours de dvt)



# Validation clinique



- ✓ Prostate validé
- ✓ Sein, poumon, colon, en cours



# Financements

## Europe FP7

NMP programme: CAMINEMS  
Health programme DIATOOLS  
ERCadg "Cello"



## Institut National du Cancer (INCA) (val clinique)

## Agence Nationale de la Recherche (ANR)

Project MICAD (R&D)  
Labex-Equipex Investissement d'avenir

## Institut Pierre Gilles de Gennes pour la Microfluidique



CAMINEMS



institutCurie

# Perspectives, état d'avancement

---

## **“AVAL” (Discussions en cours avec SATT)**

**Prototype de niveau de maturité supérieure pour validation clinique à plus grande échelle et multicentres, affinement de structure de coûts**

**Etude économique et propriété industrielle  
(marché > milliard, mais environnement complexe!)**

## **“AMONT”**

**Augmenter la sensibilité (situations non métastatiques)**

**Etendre la gamme des biomarqueurs, collaboration pharma**

**Autres applications (e.g. diagnostic génétique prénatal sans risque)**



# Le plus important: le "casting"!

## UMR 168, Institut Curie

J. Autebert

K. Perez Toralla

B. Coudert

E. Tulukcuoglu

P. Juskova

L. Malaquin

S. Descroix

J. Champ,

G. Mottet

R. Fert, B. Lemaire

(Mechanical workshop)

## Nikon Imaging Center

J. Salamero

V. Fraisier

L. Sengmanivong

D. Munch

## Institut Curie Hospital

J.Y. Pierga

F.C. Bidard

## Institut Gustave Roussy

P. Vielh

F. Farace

U. Pardubice

Z. Bilkova

Z. Zvrerinova

L. Korecka

M. Slovakova

## Prague Inst Makr Chem

D. Horak

Z. Plichta

U. Brno

P. Juskova

F. Foret

## Fluigent

C. Lemang

J. Weber

A. Le Nel

U. Uppsala

U. Landegren

M. Nilsson

M. Brivio

A. Ahlford

U. Muenchen

B. Rack

U. Andergassen

**Les patients  
de Curie, IGR, LMUM**

# Marine Bézagu



INSTITUT  
PIERRE-GILLES  
DE GENNES

Pour la microfluidique



PSL★  
RESEARCH  
UNIVERSITY

# Problématique

## Délivrance ciblée de composés d'intérêt

### ① Marqueur = fluorescéine



Mise en évidence des contours de tumeurs.

= Aide pour la **chirurgie**

### ① Médicaments

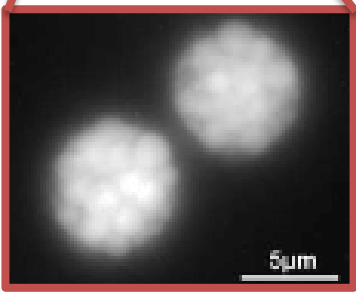
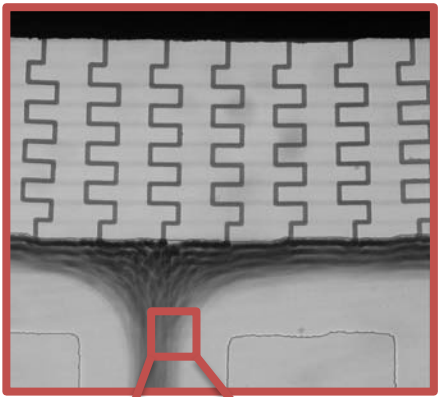
**Augmenter localement** la dose de médicament distribuée.

Limiter les **effets secondaires** de nombreux traitements



# Quels outils ?

Conception de **véhicules** adaptés :



**Taille maximale** imposée par la taille des capillaires sanguins  
= 5µm

Outil = microfluidique

**Composition** complexe imposée par le fait que :

- Une partie du véhicule doit transporter le médicament jusqu'à la zone d'intérêt
- Une partie du véhicule doit permettre le largage

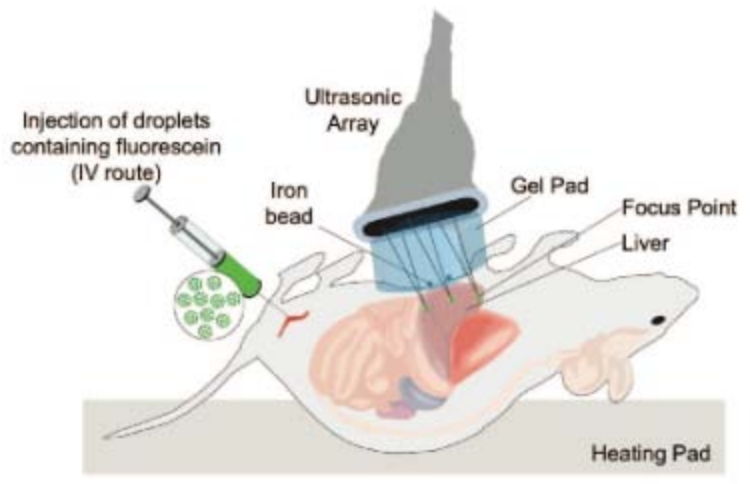
Outils = microfluidique, acoustique et chimie





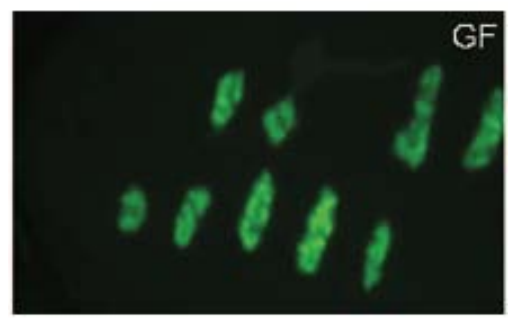
# Quels outils ?

## Contrôle du largage :



Nécessité d'**imager** et de **larguer** en **même temps**

Outil = **acoustique**  
 (utilisation d'un échographe standard clinique)



# Projet

## Collaboration :

- Laboratoire MMN (Microfluidique)
- Laboratoire de Chimie Organique
- Institut Langevin (Acoustique)
- Faculté de pharmacie – Paris Descartes (*in-vivo*)

Délivrance ciblée de  
composés anticancéreux  
*Moyen terme = phase pré-  
clinique*

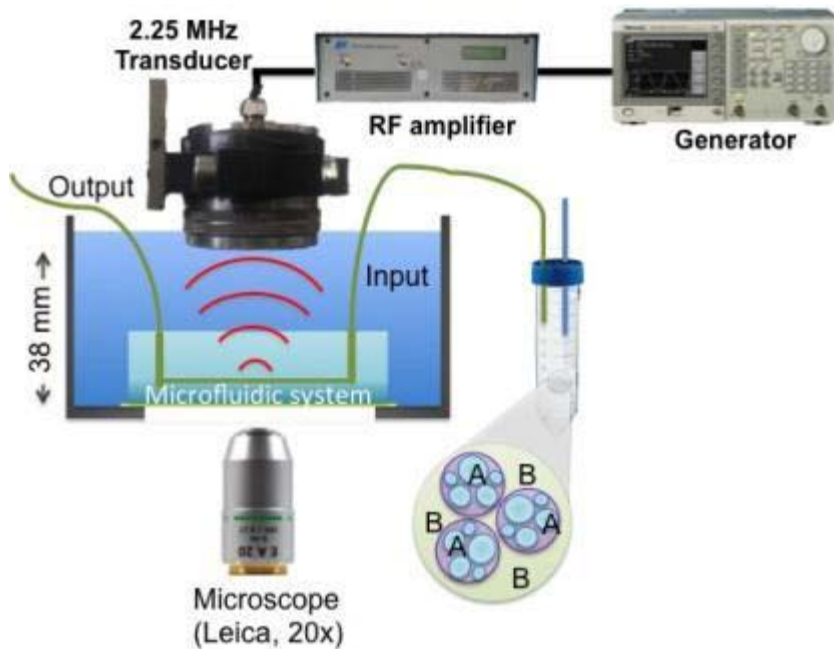


Création *in-vivo* de  
médicaments  
*Long terme = futur de  
la technologie*



# Approche expérimentale

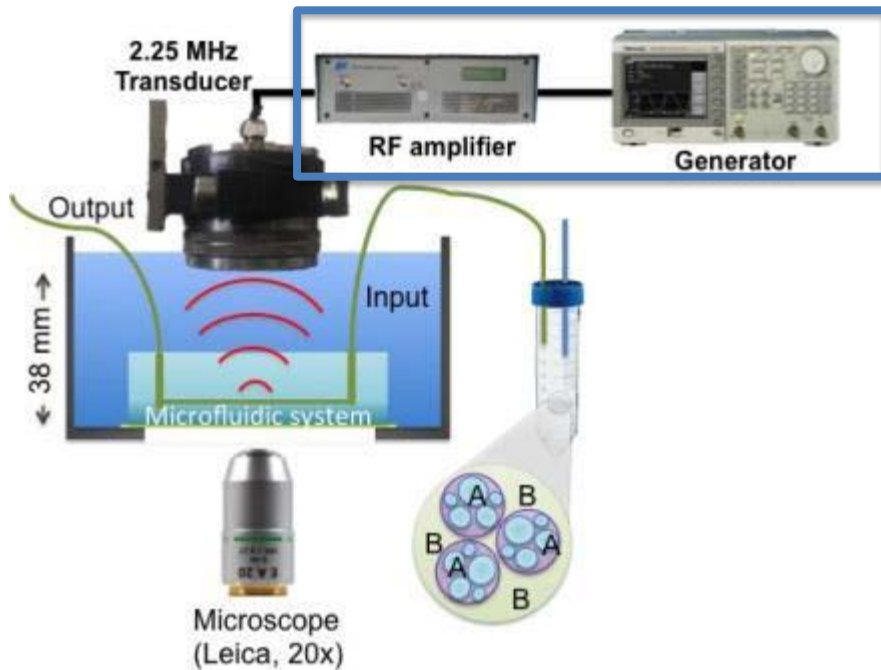
Montage expérimental :





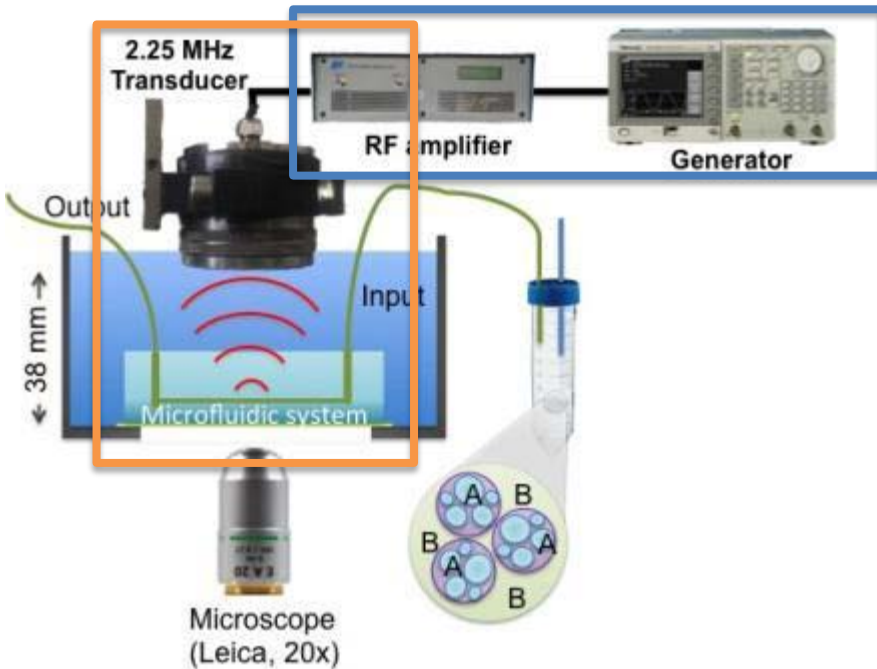
# Approche expérimentale

Montage expérimental :



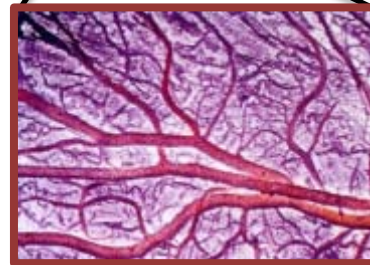
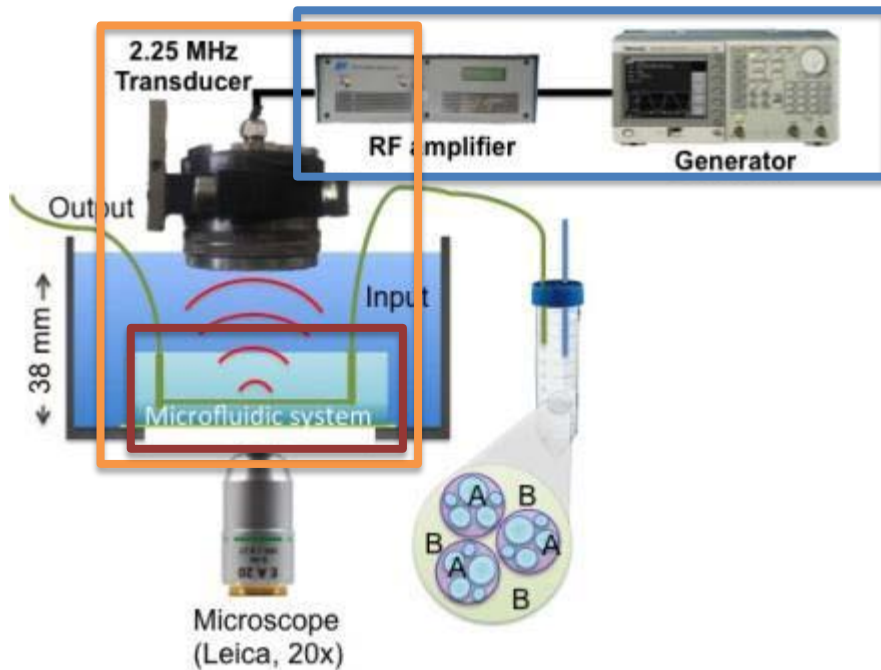
# Approche expérimentale

Montage expérimental :



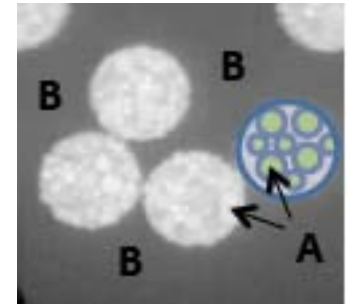
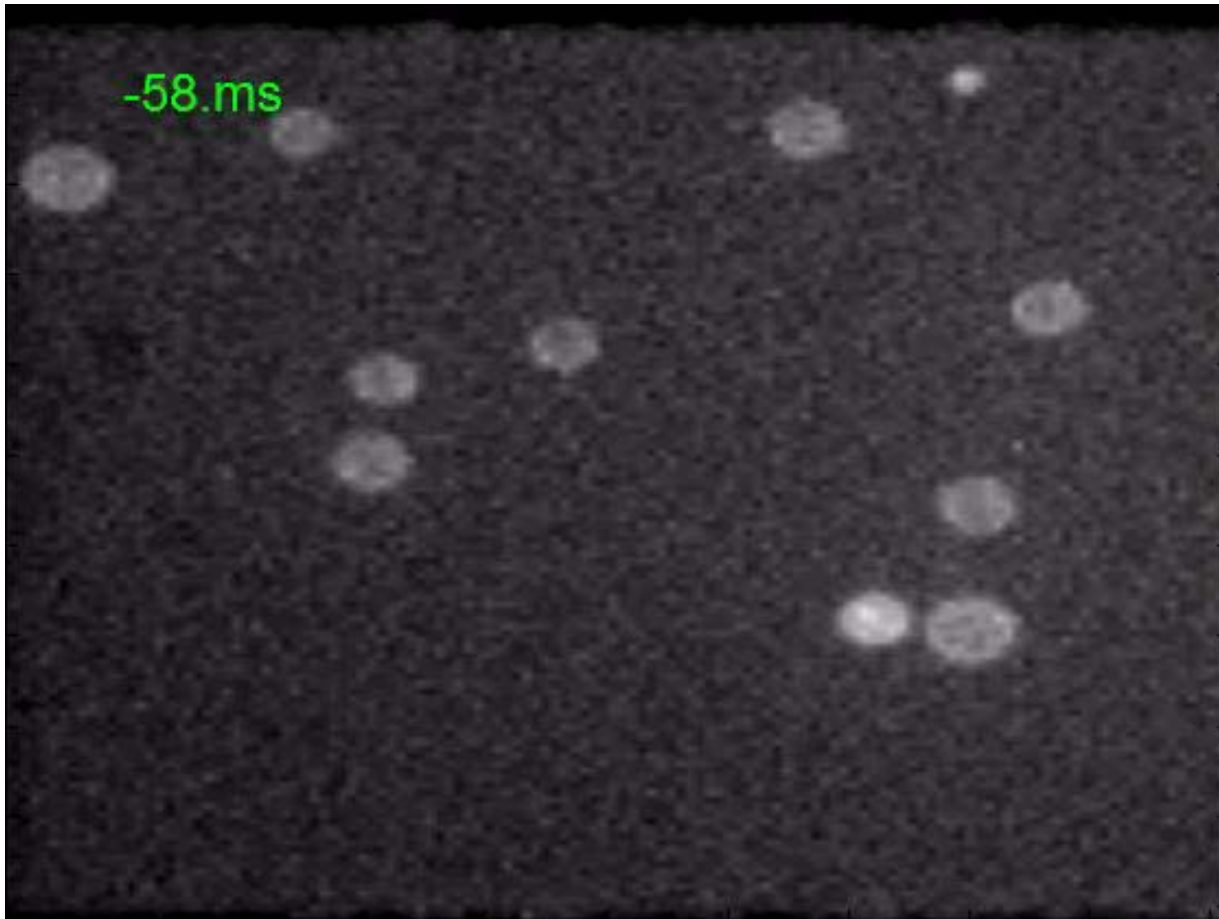
# Approche expérimentale

Montage expérimental :



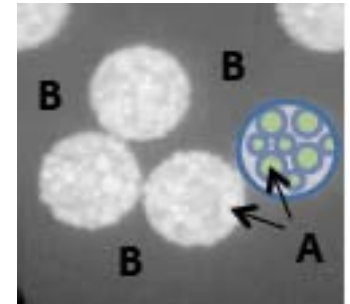
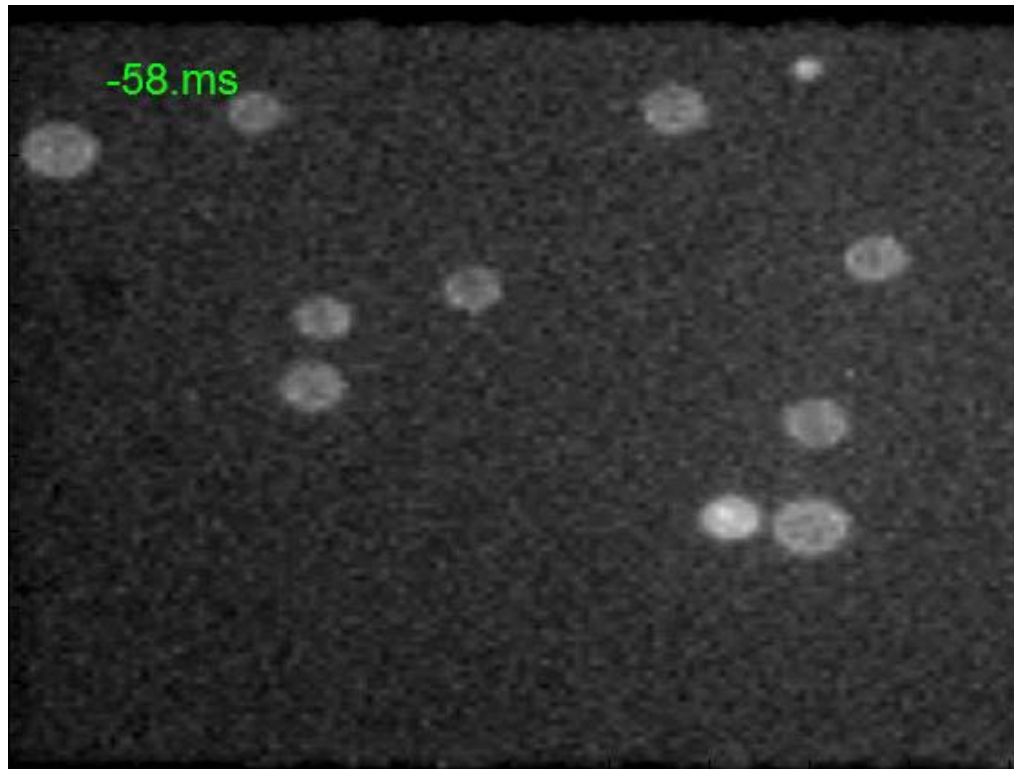
# Création *in-vivo* de médicaments ?

= Peut-on contrôler **spatialement** et **temporellement**  
une réaction chimique spontanée ?



# Création *in-vivo* de médicaments ?

= Peut-on contrôler **spatialement** et **temporellement**  
une réaction chimique spontanée ?





# Fabrice Monti



INSTITUT  
PIERRE-GILLES  
DE GENNES

Pour la microfluidique



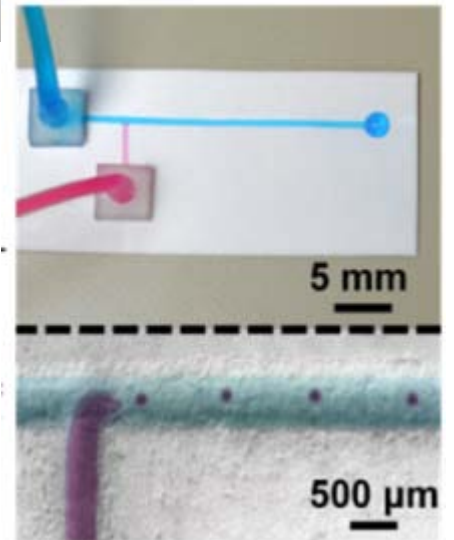
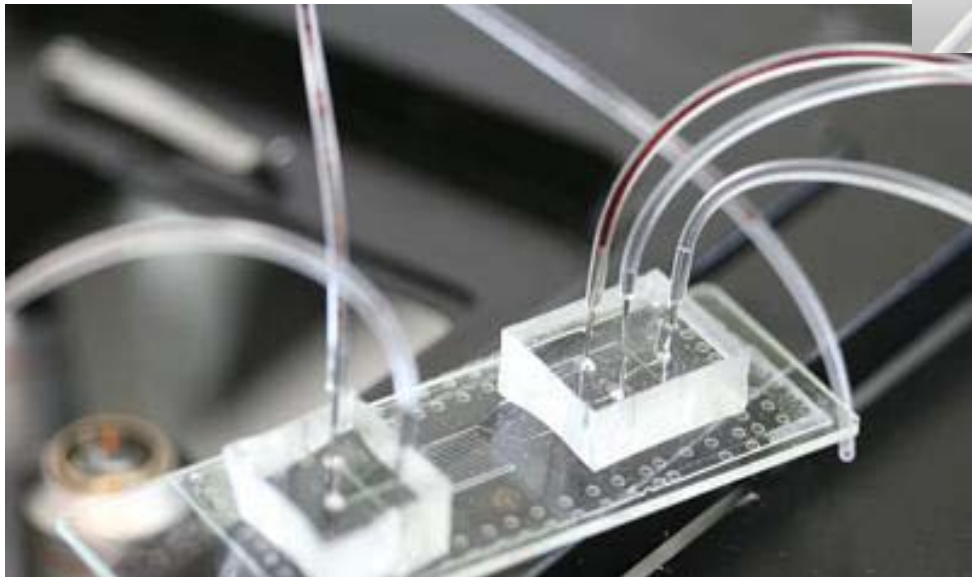
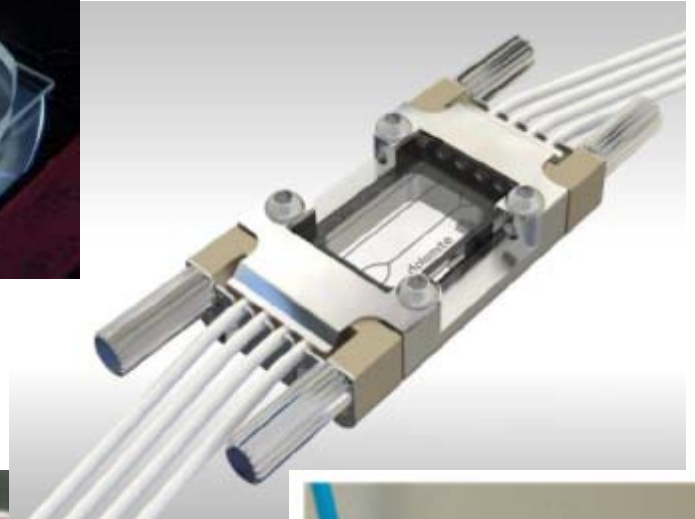
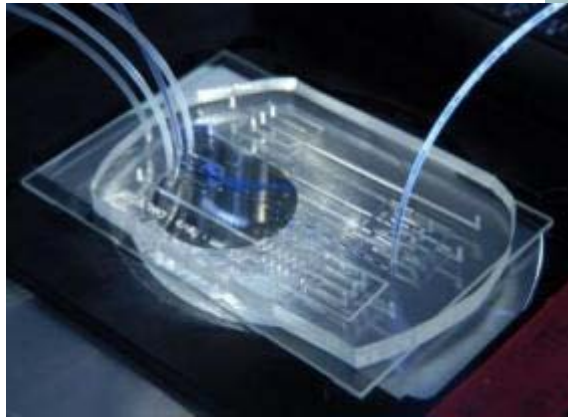
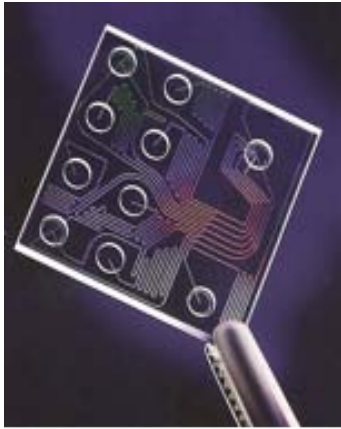
PSL★  
RESEARCH  
UNIVERSITY

# La (Les) Technologie(s)

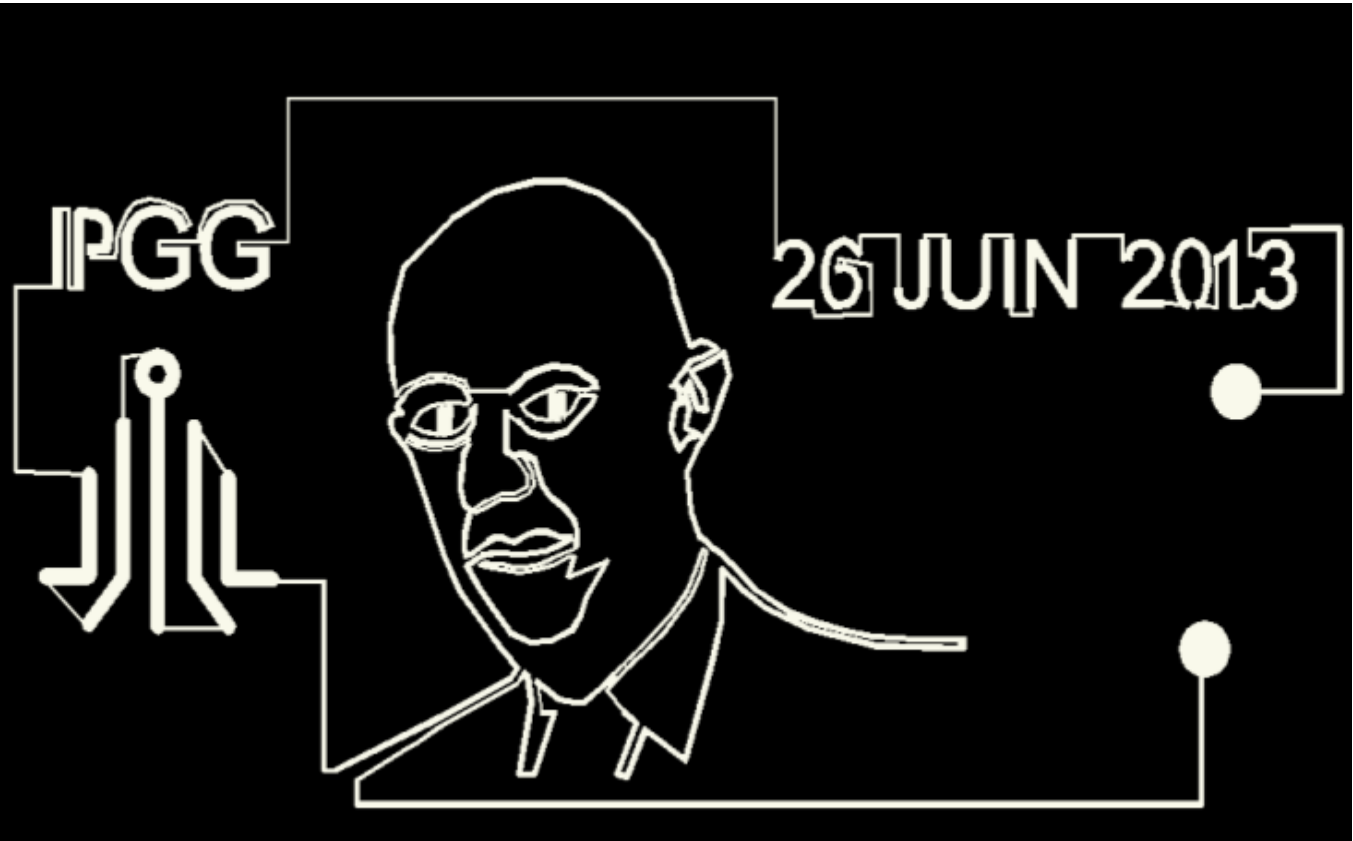
Par l'exemple





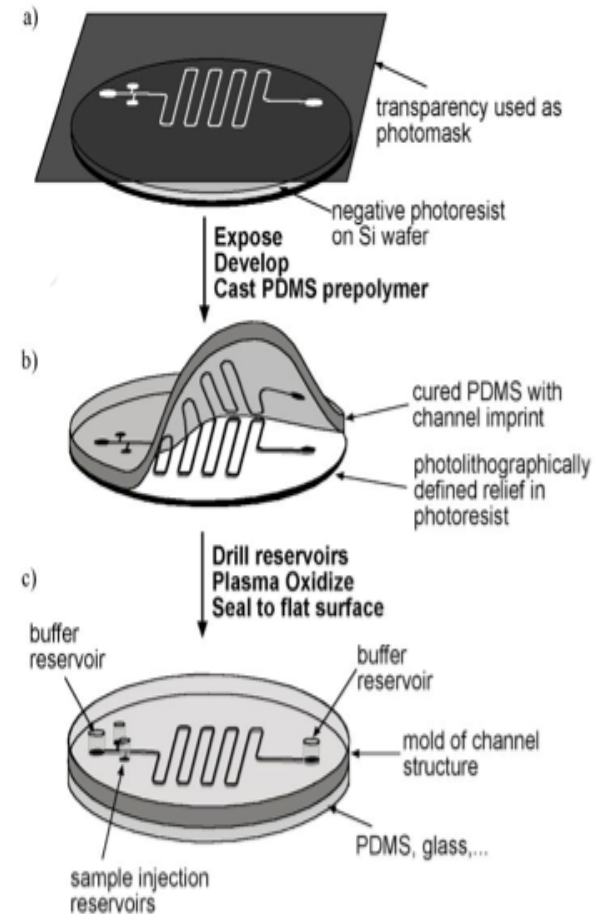
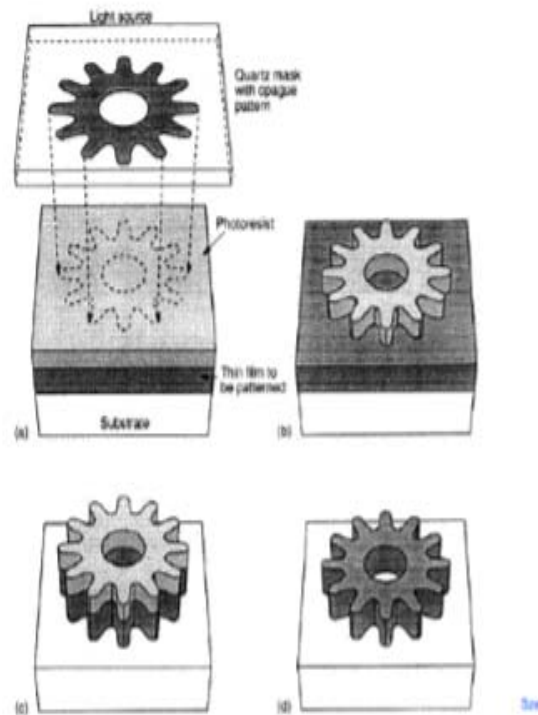




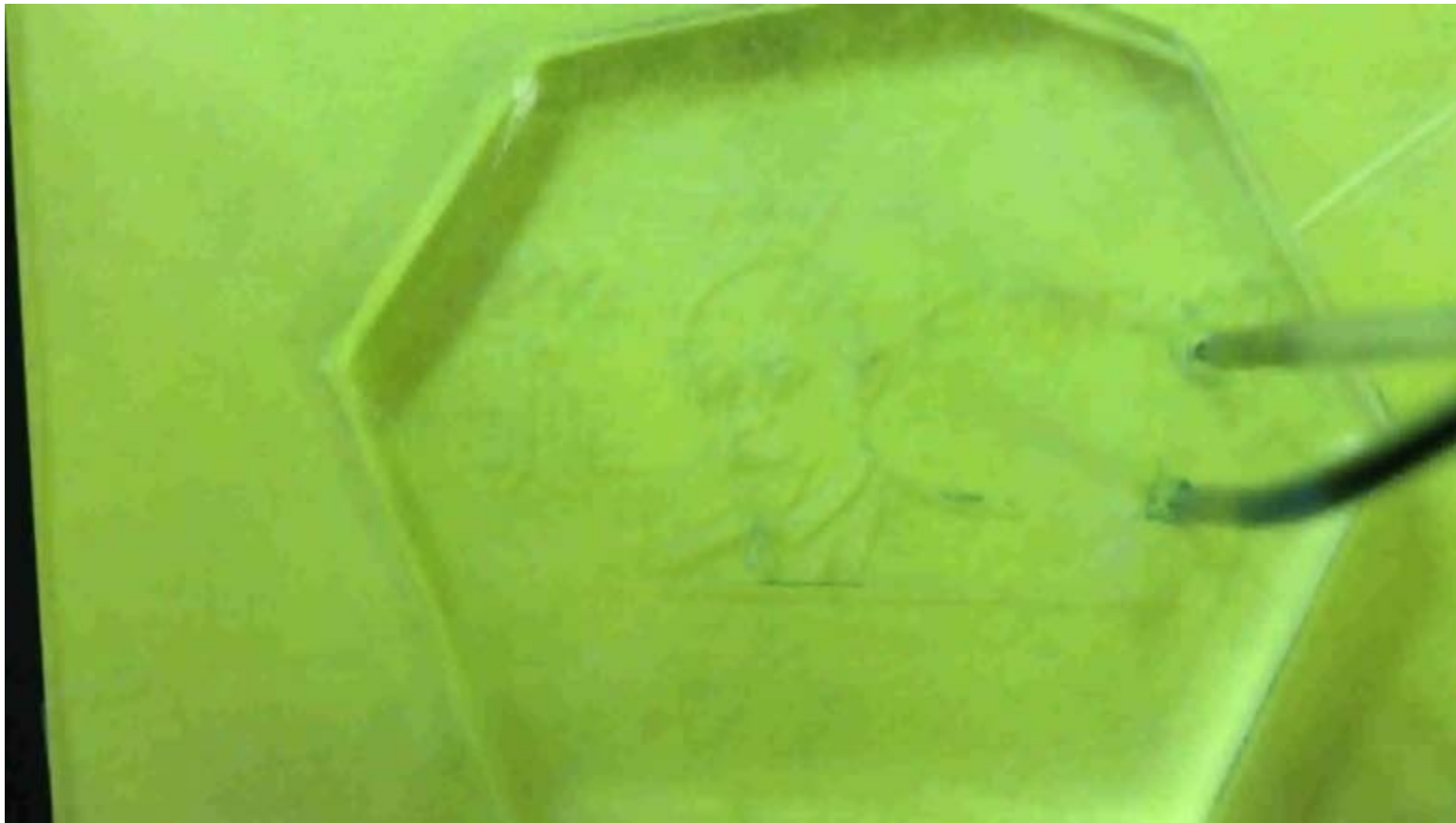


# Salle Blanche & Moulage

## Lithography



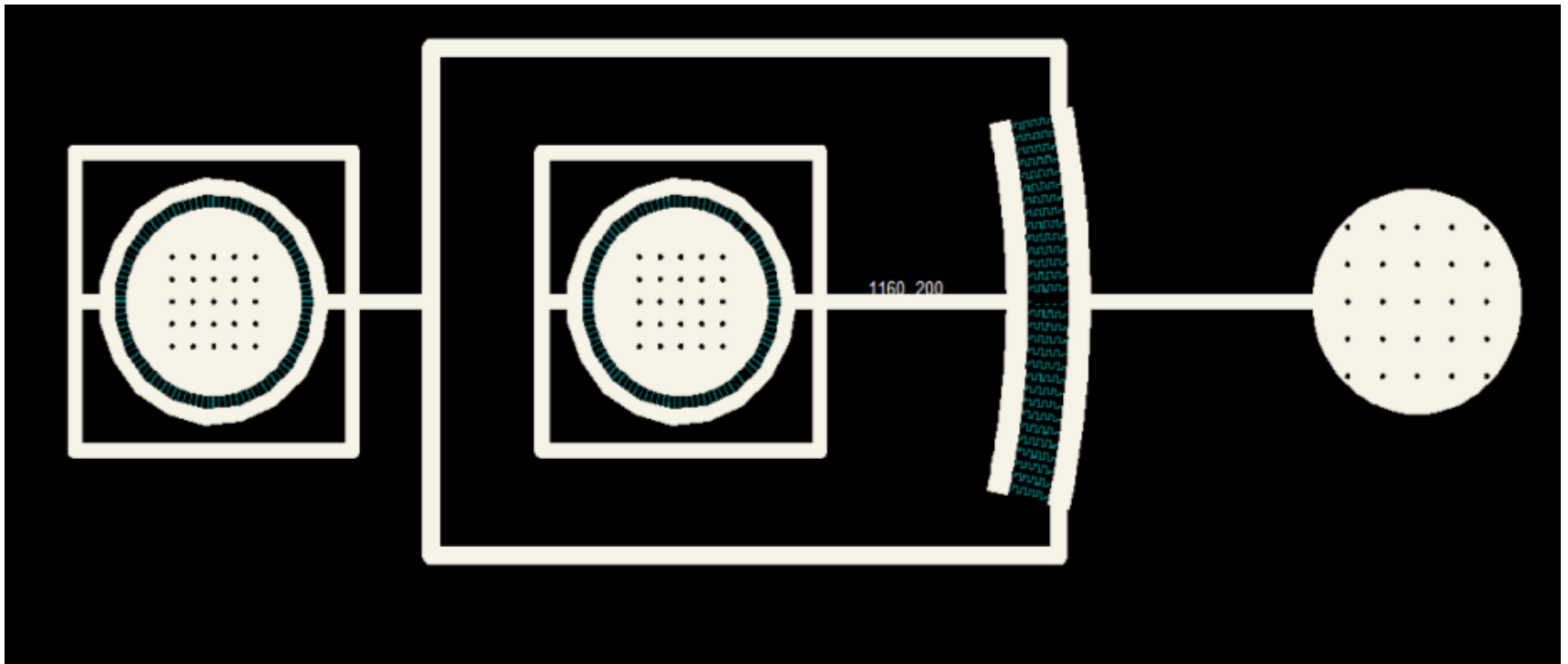
# Test par M. Gallois



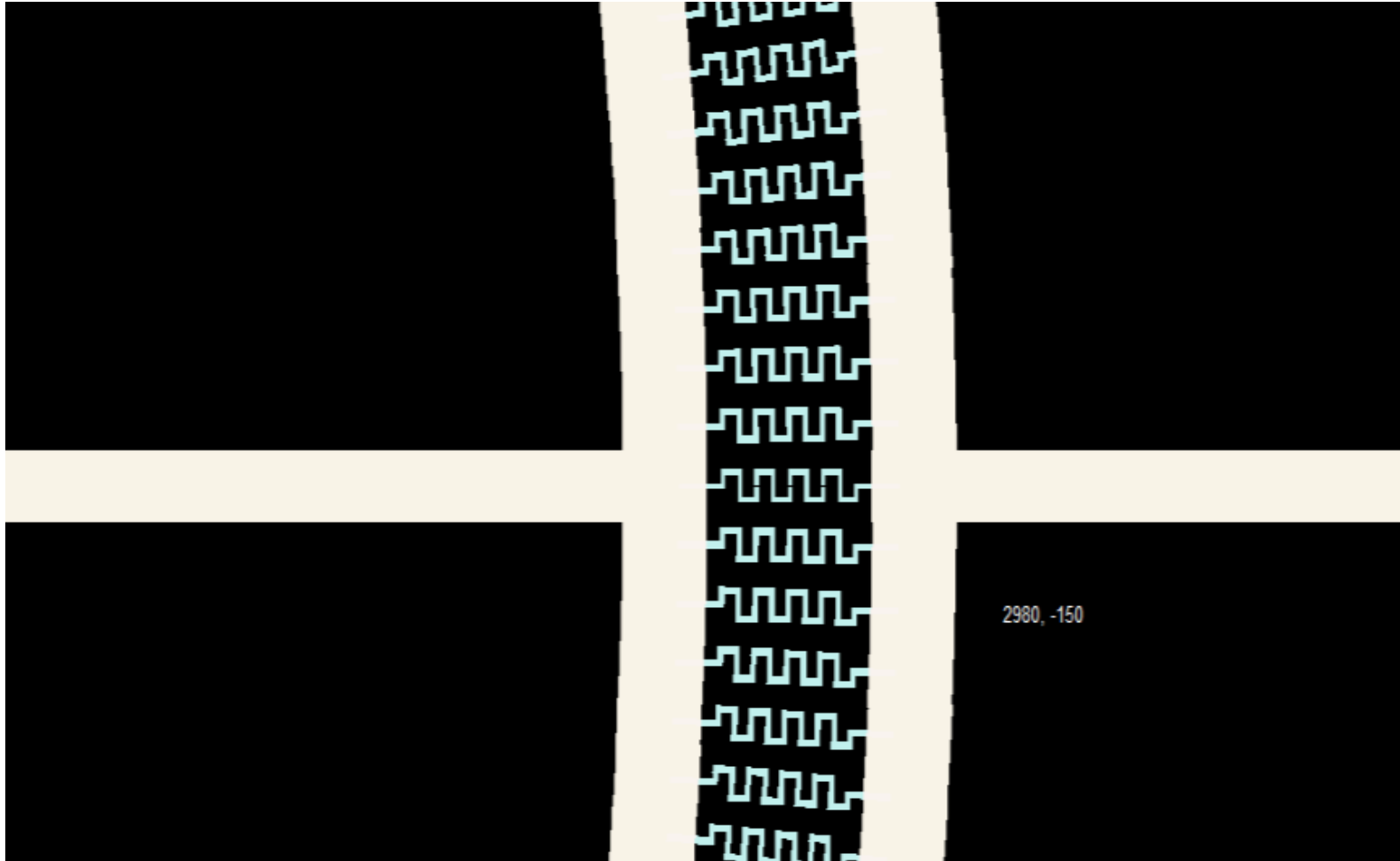
# La Technologie

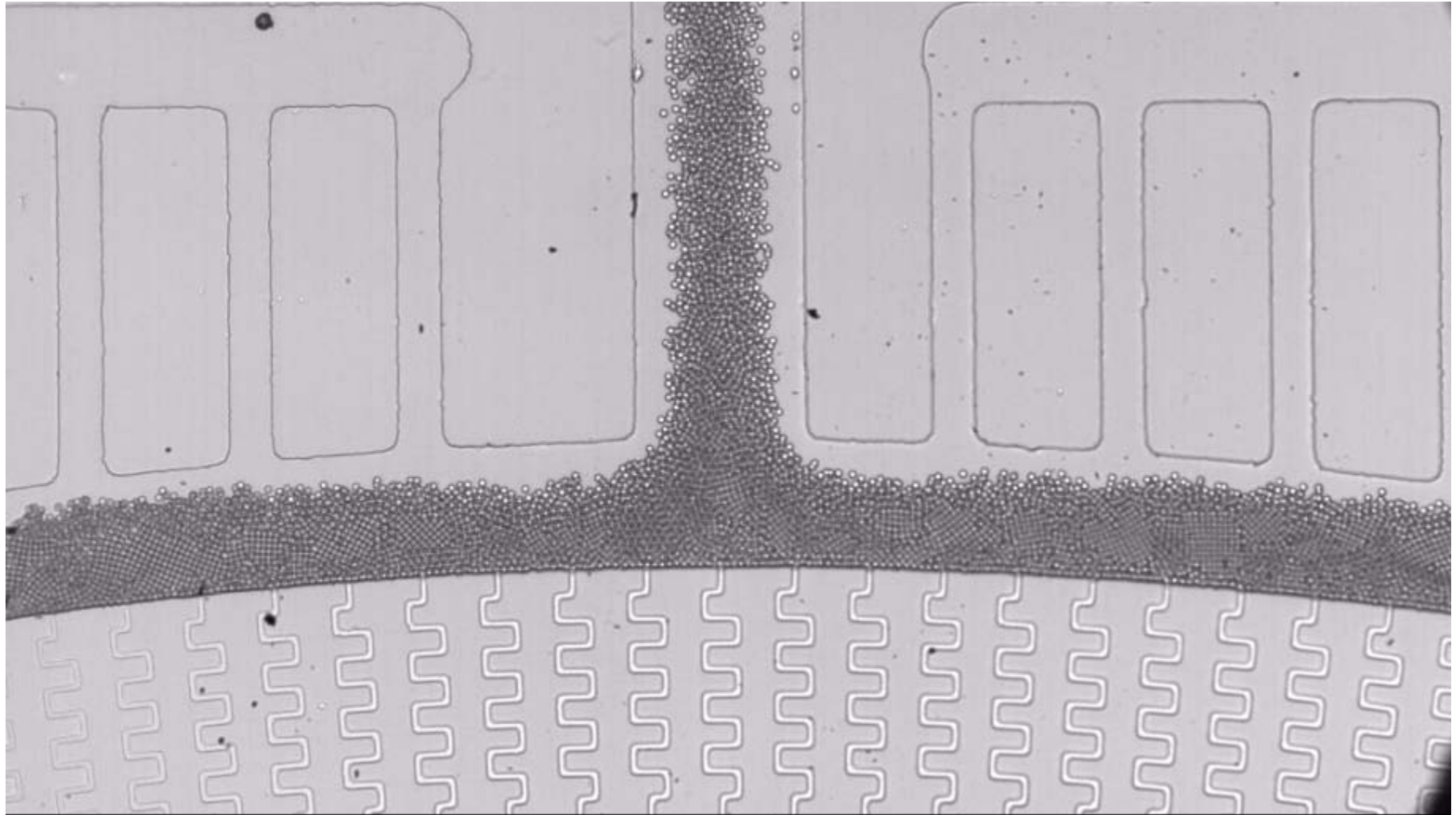
- Rapide < 24h
- Versatile
- Bas cout
- .....

# Production parallélisée de petites gouttes

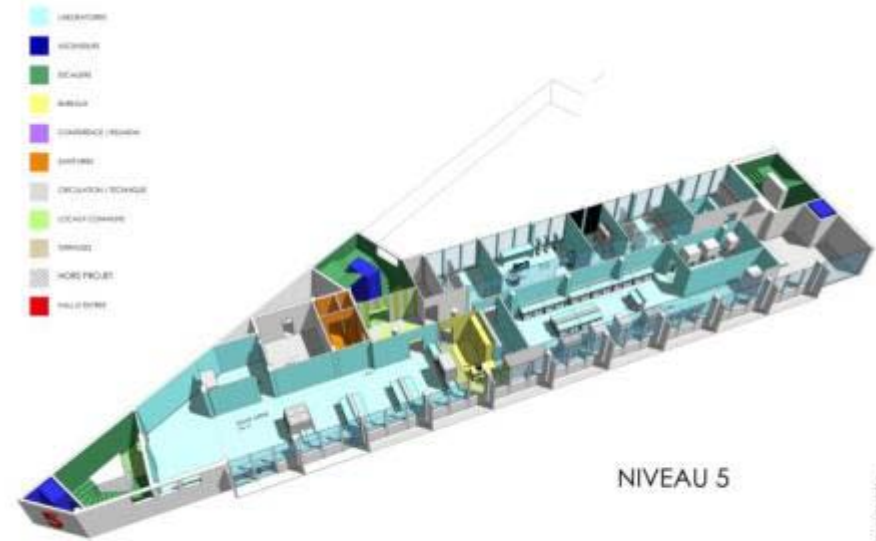








**100ml/24h d'émulsion concentrée**



# IPGG : Un Lieu Unique !



INSTITUT  
PIERRE-GILLES  
DE GENNES  
Pour la microfluidique



PSL  
RESEARCH  
UNIVERSITY



Mathilde Reyssat



# Production de plaquettes sanguines à grande échelle

Dispositif microfluidique  
Lignées mégacaryocytaires

 **PLATOD**  
Production de plaquettes sanguines



**Dominique Baruch**  
Directrice  
Scientifique



**Antoine Blin**  
Ingénieur en  
microfluidique



**Aurélie Magniez**  
Ingénieur en  
biologie



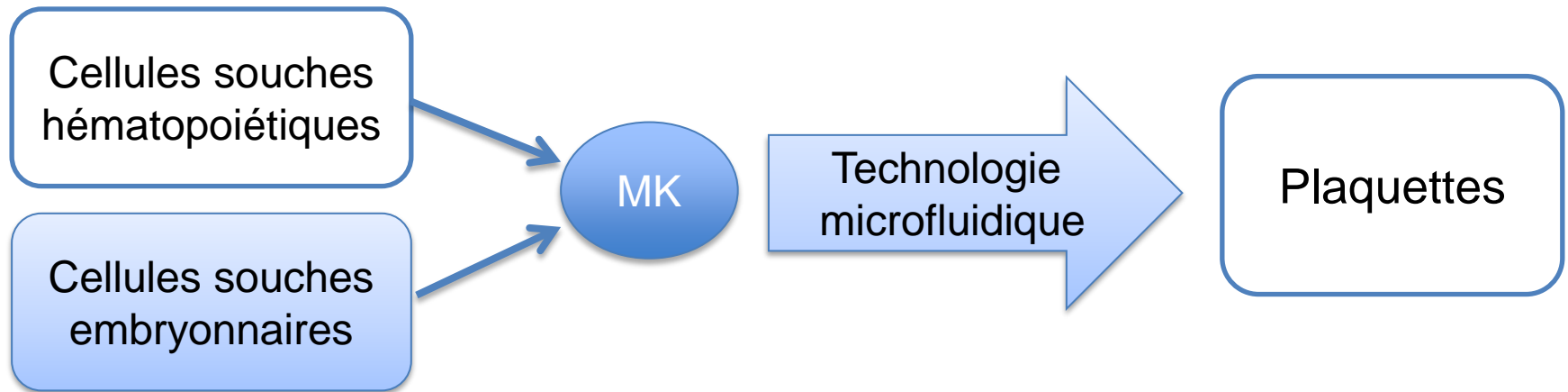
**Anne Le Goff**  
Post-doc ANR



**Mathilde Reyssat**  
MdC ESPCI

# Une source innovante de plaquettes pour la transfusion de demain

Objectif de PLATOD « La fabrication industrielle de plaquettes »



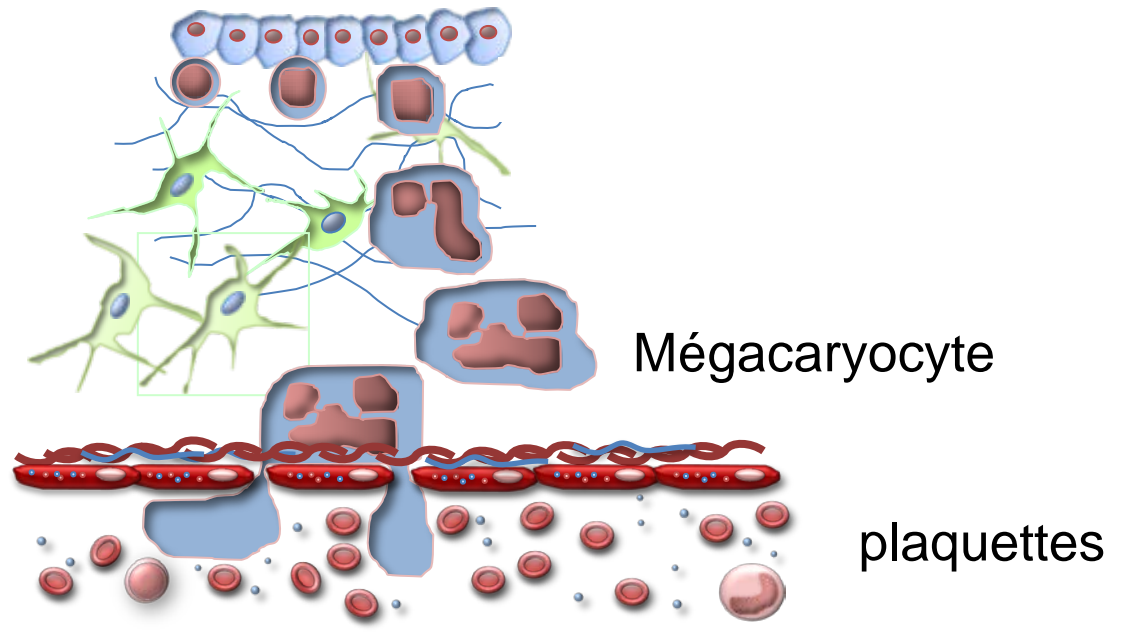
La microfluidique permet d'accélérer  
la transformation des mégacaryocytes (MK) en plaquettes.



In vivo...

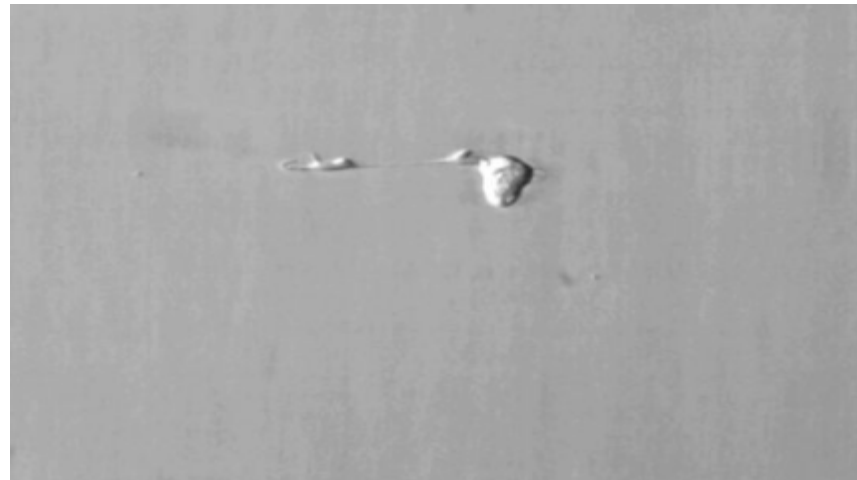
Moelle  
osseuse

Vaisseau  
sanguin



In vitro...

Résultats  
expérimentaux de  
l'équipe de D. Baruch



Dunois-Lardé & al, Blood, 114, 1875-1883 (2009)

D.Baruch

# Objectif de la collaboration microfluidique

Développer un microsystème capable de produire des plaquettes à partir de cellules en culture

- Dans des conditions proches des conditions physiologiques
- Avec le meilleur rendement possible
- Séparées des débris cellulaires

 **PLATOD**  
Production de plaquettes sanguines



« Platelets On Demand »

Développement d'un procédé de production plaquettaire **innovant** :

- une production à la demande,
- en grande quantité
- à partir d'une source abondante
- facile à conserver

# Propriété intellectuelle

Brevet

Brevet WO2010/063823 «method for producing platelets»  
déposé par Inserm-Transfert

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
10 June 2010 (10.06.2010)

(10) International Publication Number  
**WO 2010/063823 A1**

Licence  
exclusive

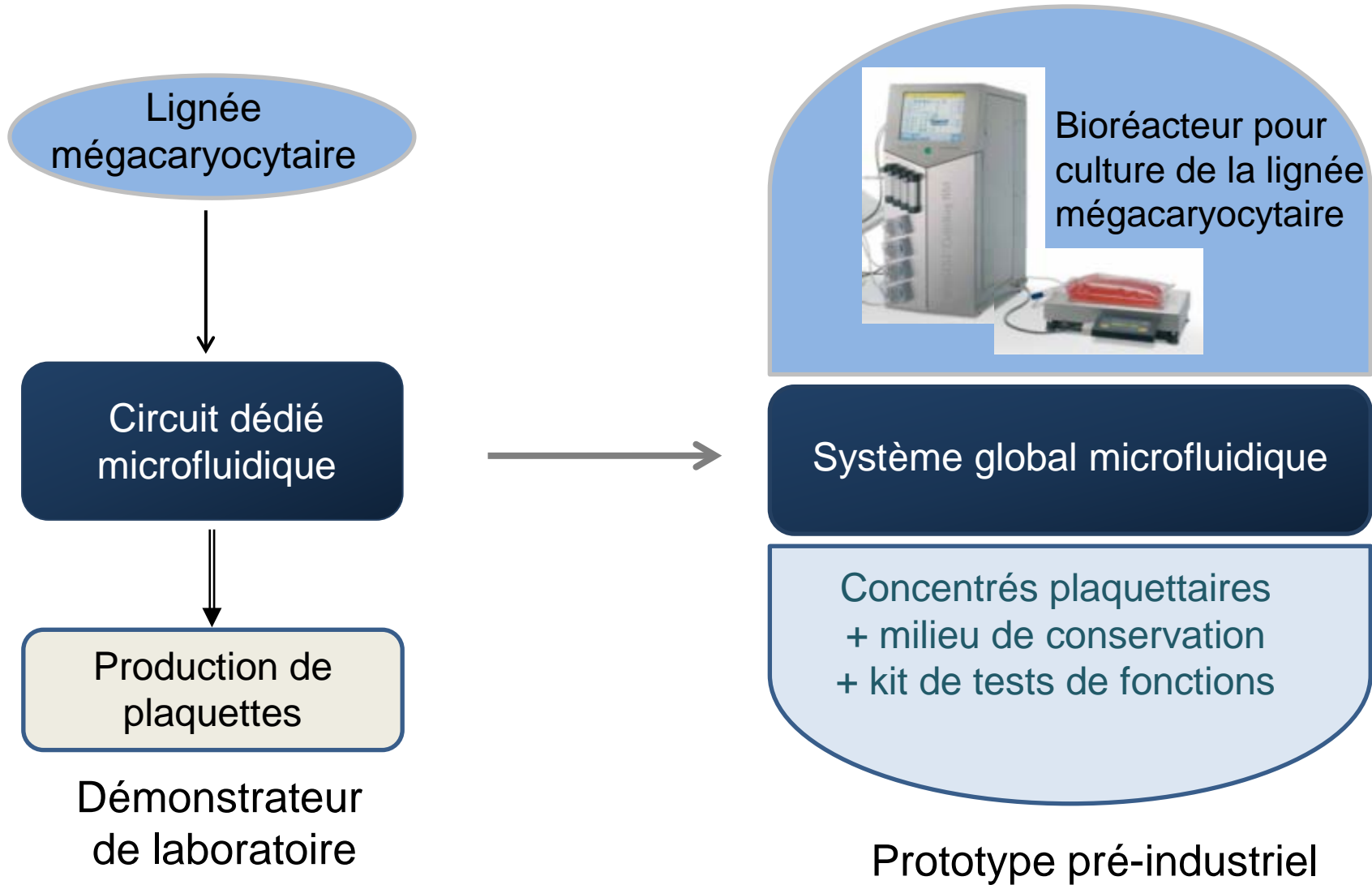
Droits d'exploitation du brevet concédés de façon exclusive  
à PLATOD au niveau mondial

Brevet en cours

Rédaction d'un brevet conjoint en cours PlatOD/ESPCI

# PLATOD

## Vers la fabrication industrielle de plaquettes





Najib Abusalbi  
Pascal Panetta  
*Schlumberger*



# Conférence de Presse

