

Service instructeur
Développement Economique,
Enseignement Supérieur et Tourisme

N° 2e/132-07

Service consulté
DIF
DJU

Pôle de compétitivité « Innovations Thérapeutiques »

**Projet ORAIL (Administration orale d'insuline pour le traitement du diabète)
Aide à l'entreprise Photon & Polymers**

Résumé : Le projet ORAIL a pour objet de mettre au point une stratégie d'administration orale de l'insuline pour le traitement du diabète. Il vous est proposé de soutenir ce projet labellisé par le pôle de compétitivité « Innovations Thérapeutiques » par le versement d'une avance de 56 300 € à l'entreprise Photon & Polymers.

Contexte

Le présent projet a été déposé auprès du pôle de compétitivité « Innovations Thérapeutiques » et labellisé par le Conseil d'Administration de l'Association de Gouvernance du Pôle (AGIT) le 20 décembre 2006.

1. Le projet

Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation, qui est causé, soit par une insuffisance de sécrétion d'insuline par le pancréas (diabète de type 1, insulino-dépendant), soit par une action perturbée de l'insuline (diabète de type 2, non insulino-dépendant).

Le traitement pour les patients atteints de diabète de type 1 est l'injection d'insuline pour compenser l'insuffisance de sécrétion de leur insuline endogène (environ 10 % des patients). Dans le cas du diabète de type 2, le traitement est constitué dans un premier temps de médicaments anti-diabétiques qui améliorent l'activité de l'insuline produite par le pancréas du patient, ou qui augmentent la production d'insuline si celle-ci s'avère trop faible. Dans les faits, près de la moitié des cas de diabète de type 2 évoluent vers une forme nécessitant l'administration d'insuline.

Le diabète est une maladie chronique et grave qui constitue une véritable épidémie en forte progression au niveau mondial, le nombre de personnes souffrant du diabète étant selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 30 millions en 1985, de 200 millions actuellement et étant estimé à 400 millions en 2030. Les principales causes de cette augmentation sont le vieillissement de la population, le surpoids et l'obésité et le style de vie sédentaire.

A l'heure actuelle, le mode d'administration prédominant de l'insuline se fait par injections, qui sont relativement désagréables pour le patient. Parmi les nombreux développements en cours, les voies les plus explorées sont l'administration de l'insuline par voie pulmonaire (via un spray nasal) ou par voie orale (via l'ingestion d'une pilule), le vrai défi consistant à obtenir une absorption sûre, contrôlée et reproductible de l'insuline au cours du temps.

L'administration orale d'insuline est limitée à deux niveaux. D'une part, l'agressivité du système digestif détruit l'insuline avant que celle-ci ne puisse atteindre le flux sanguin. D'autre part, la molécule d'insuline est relativement grande et ne passe pas efficacement la paroi intestinale pour aller dans le sang.

L'objectif du présent projet est de mettre au point une stratégie d'administration orale de l'insuline pour le traitement du diabète, basée sur le développement d'un système d'encapsulation original consistant en la synthèse d'un nouveau complexe pharmaceutique pour protéger l'insuline et faciliter son absorption intestinale. Ce projet nécessite des compétences en chimie, biologie, biochimie, en galénique et formulation de médicament.

2. Les partenaires du projet

Les laboratoires

- **Le Centre européen d'étude du Diabète (CeeD)** est une association de droit local créée en 1991 dont le but est de concourir à toutes les initiatives permettant de prévenir ou de guérir le diabète. Il est Centre Collaborateur de l'OMS et développe à ce titre des études épidémiologiques. Il est localisé à HAUTEPIERRE dans un bâtiment propre construit avec l'aide des trois collectivités (Région Alsace, Département du Bas-Rhin et Département du Haut-Rhin).

Il a également une activité de recherche avec un laboratoire qui regroupe une dizaine de chercheurs et travaille sur trois thématiques : la transplantation d'îlots pancréatiques, l'épidémiologie du diabète (épidémiogénétique) et l'insuline orale. Cette dernière fait l'objet d'un projet démarré en 2001 en collaboration avec une équipe du CNRS et sur la base d'un brevet-concept déposé par celui-ci. Le projet a pris un réel essor depuis deux ans et a permis de valider le brevet (soutien de la Région).

Le CeeD est le porteur du projet et coordonnera l'ensemble des travaux à réaliser. Il apporte son expertise et son savoir-faire en matière d'étude expérimentale du diabète et en terme de connaissance du milieu médical et commercial du domaine.

- **L'Institut Charles Sadron (ICS – CNRS)** est un laboratoire dédié à la science des polymères, actuellement situé rue Boussingault à STRASBOURG mais qui doit emménager dans de nouveaux locaux dont la construction se termine à CRONENBOURG (Contrat Triennal de STRASBOURG) au sein du Pôle Matériaux et Nanosciences.

L'équipe « encapsulation » s'est donné pour objectif la mise au point et le développement de particules en polymères susceptibles de protéger des principes actifs dans différentes conditions d'utilisation. La démarche est donc à visée applicative et les axes poursuivis sont les suivants : les capsules biocompatibles (biomatériaux et ingénierie macromoléculaire), les fibres textiles fonctionnalisées (ingénierie des matériaux), les vecteurs pharmaceutiques (biomatériaux et systèmes moléculaires et macromoléculaires complexes et/ou organisés), les capsules complexantes (ingénierie macromoléculaire et structure des matériaux).

Cette équipe travaille ainsi en partenariat notamment avec l'ENSISA Mulhouse (textile) et l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IBMC) pour le développement d'un médicament (soutien de la Région). Elle a développé un procédé innovant d'encapsulation sur lequel repose tout le projet.

Les entreprises

- **La société CAPSUGEL** est leader mondial dans le domaine de la gélule pour les marchés de la pharmacie et de la diététique (2 800 collaborateurs, 10 usines, 580 M \$ de CA). Elle est filiale du numéro 1 mondial de la santé, le groupe PFIZER (120 000 salariés dans le monde).

Elle est spécialisée dans la fabrication de capsules pour l'administration par voie orale de médicaments avec un centre de production basé à Colmar (200 personnes) et depuis peu une implantation à ILLKIRCH (R&D). Cette unité travaille à l'identification de nouvelles formulations liquides ou semi-solides pour l'encapsulation au travers de différents services : évaluation de nouveaux médicaments candidats, analyse de solubilisation et tests de perméabilité, évaluation des formulations, ...

L'expertise de CAPSUGEL permettra de développer un véhicule gastro-résistant tout en optimisant la galénique du médicament.

- **La société Photon & Polymers** est une jeune société spécialisée dans la recherche et développement en matière de photopolymérisation à froid. Composée de scientifiques et ingénieurs, elle est basée à Lutterbach près de MULHOUSE et possède tout l'équipement nécessaire à l'analyse des modifications et composés obtenus par l'approche de photopolymérisation. Cette méthode de modification de surface par photogreffage permettra de modifier les propriétés physico-chimiques des nanocapsules pour améliorer leur adhésion à la paroi intestinale.

3. Les retombées attendues

Elles ne peuvent être à court ni même à moyen terme vu la difficulté du sujet et l'importance des études incontournables à réaliser avant de parvenir au stade d'une administration à l'homme et de la production industrielle.

Cependant, l'importance des enjeux est telle qu'avec les résultats très positifs déjà obtenus au niveau de la validation du concept de base (microencapsulation), il apparaît opportun de poursuivre dans cette voie originale. En cas de succès du projet, l'intérêt des industriels, et notamment des producteurs d'insuline (Eli-Lilly, Novo-Nordisk, ...) ne manquerait pas de se confirmer et d'ouvrir des perspectives économiques très significatives.

4. La mise en œuvre du projet

La durée du projet est de deux ans et son déroulement se fera en trois phases :

- concevoir le prototype de nanocapsule d'insuline (choix des polymères, taille des particules, ...),
- valider *in vitro* le concept (stabilité, biodisponibilité, biofonctionnalisation, ...),
- valider le concept *in vivo* sur l'animal diabétique.

Un Comité de pilotage spécifique sera créé pour ce projet, composé d'un représentant qualifié de chacun des partenaires.

5. Les moyens nécessaires

Pour mener à bien ce projet les moyens nécessaires pour chacun des partenaires sont les suivants (dépenses éligibles) :

CeeD :

- personnel permanent (responsable du laboratoire, post-doctorant, ingénieur de recherche et animalier) :	156 500 €
- un doctorant et un technicien à financer sur 2 ans :	101 800 €
- dépenses de sous-traitance (microscopie de différents type) :	6 000 €
- frais de déplacement (dont expert) :	5 000 €
- petits matériels de laboratoire, animaux, consommables et frais divers :	154 000 €
soit un budget de	423 300 €

ICS :

- personnel permanent (2 chercheurs et 2 ITA à temps partiel) :	160 300 €
- recrutement de deux post-doctorants sur deux ans :	198 000 €
- sous-traitance (microscopie électronique à balayage, environnementale, autres techniques) :	6 000 €
- frais de mission :	4 000 €
- petit matériel de laboratoire, consommables et frais divers (polymères de grade pharmaceutique, insuline ...) :	107 500 €
soit un budget de	475 800 €

CAPSUGEL :

- personnel permanent (senior scientist, ingénieur et technicien R&D) :	191 700 €
- amortissement équipement :	205 200 €
- prestations et sous-traitance :	30 000 €
- missions :	10 000 €
- produits consommables R&D :	40 000 €
soit un budget de	476 900 €

Photon & Polymers :

- personnel permanent :	87 700 €
- amortissement équipement R&D :	54 000 €
- sous-traitance :	11 500 €
- missions :	1 500 €
- petit matériel et consommables :	12 000 €

soit un budget de 166 700 €

Le budget global du projet s'élève ainsi à **1 542 700 €**

6. Le financement (voir en annexe)

L'Etat (Direction Générale de l'Entreprise – DGE) a retenu ce projet et décidé de le soutenir financièrement en attribuant les subventions suivantes :

- Institut Charles Sadron (ICS – CNRS) :	315 500 €
- Société Capsugel :	188 200 €

Le financement des besoins des autres partenaires est sollicité auprès des collectivités concernées :

- Centre européen d'étude du Diabète (CeeD) : subvention sollicitée auprès de la Région Alsace à hauteur de 266 800 €,
- **Société Photon & Polymers** : avance remboursable du **Département du Haut-Rhin** à hauteur de **56 300 €**.

7. Expertise et labellisation

Le présent projet a été déposé auprès du Pôle Innovations Thérapeutiques et a fait l'objet d'un examen détaillé par sa Cellule d'Evaluation et de Prospective (CEP). Il a été labellisé par le Pôle, présenté au Ministère de l'Industrie en réponse à l'appel à projets n°3 des pôles de compétitivité et retenu pour un financement de l'Etat à ce titre. Il correspond tout à fait à l'axe « des gènes et de la chimie au médicament » du pôle, représente un défi technologique risqué avec des enjeux très importants tant en terme de santé publique que sur le plan économique.

« Le projet est bien structuré, les objectifs sont clairs et les principales étapes à atteindre sont bien définies. Le montage s'appuie sur un consortium pluridisciplinaire associant des sociétés et des laboratoires solides ». Parmi les remarques, il est fait état d'un manque d'analyse concurrentielle précise par rapport aux autres projets d'insuline orale menés au niveau international et notamment des échecs des multiples tentatives qui ont déjà été tentées.

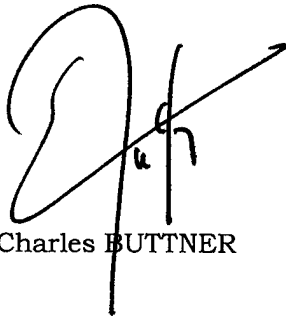
Il s'agit d'un projet encore relativement « amont » dont les perspectives en cas de succès sont très importantes. Il devrait permettre la validation *in vivo* sur le petit animal et pourrait se prolonger dans le cadre d'un projet européen de façon à parvenir à la validation préclinique de l'insuline orale. Il ne prend pas en compte l'étude toxicologique du système et ne porte que sur trois types d'insuline (lente, rapide, intermédiaire) parmi les nombreuses qui sont sur le marché.

Vu l'importance des enjeux de développement régional lié au pôle « Innovations Thérapeutiques », des enjeux de santé publique de ce projet associant quatre partenaires régionaux, et les engagements pris par la Région en terme de soutien de la dynamique de ce pôle de compétitivité reconnu par l'Etat comme à « vocation mondiale ».

En conclusion, je vous propose :

- D'attribuer une avance remboursable de 56 300 € à l'entreprise Photon & Polymers dans le cadre du soutien financier au projet ORAIL labellisé par l'association de gouvernance du pôle de compétitivité « Innovations Thérapeutiques » (AGIT),
- de prélever les crédits nécessaires sur le programme F028 Enveloppe 94312, Chapitre 27, Nature 2748, Fonction 93 du budget départemental,
- d'imputer les recettes ainsi qu'il suit Enveloppe 452, Fonction 01, nature 2748, Chapitre 27
- de m'autoriser à signer la convention afférente jointe au présent rapport.

Je vous prie de bien vouloir en délibérer.



Charles BUTTNER

CONVENTION DE FINANCEMENT

- VU** la convention de partenariat relative aux aides aux entreprises pour des projets de recherche et développement dans le cadre des pôles de compétitivité du 30 avril 2007;
- VU** la délibération n° -07 de la Commission Permanente du Conseil Général du Haut-Rhin du..... ;
- VU** le règlement financier du Département ;

Entre

- **Le Département du Haut-Rhin**, dont le siège est 100 avenue d'Alsace à COLMAR représenté par le Président du Conseil Général, Monsieur Charles BUTTNER,
dénommé **le Département**,

d'une part,

Et

- **PHOTON & POLYMERS**, dont le siège social est 66 rue du Général De Gaulle à LUTTERBACH, représentée par son Président, Dr Khalid. ZAHOUILY,
dénommée **la société**,

d'autre part,

IL EST CONVENU CE QUI SUIVIT :

ARTICLE 1 - OBJET DE LA CONVENTION

La présente convention a pour objet de préciser les modalités de versement du soutien du Département du Haut-Rhin au projet ORAIL développé par Photon & Polymers en partenariat avec le Ceed, ICS et Capsugel.

Ce projet s'inscrit dans le cadre du soutien régional au Pôle de Compétitivité Innovations Thérapeutiques.

ARTICLE 2 - LE PROJET

La voie orale est la voie d'administration des médicaments envisagée dans la plupart des cas en raison de ses nombreux avantages. La biodisponibilité orale d'un principe actif est principalement définie par ses caractéristiques physicochimiques qui vont déterminer sa solubilité aqueuse et la perméabilité de l'intestin pour la molécule.

ARTICLE 3 - LES MOYENS NECESSAIRES AU PROJET

Pour Photon & Polymers:

En investissement, La société requiert un soutien financier, sous la forme d'une avance remboursable, de 56 300 € pour couvrir des frais généraux et des achats de consommables, des frais de prestations et de sous-traitance, des amortissements et des investissements non récupérables ainsi que des frais de personnel. Le budget s'élève à 166 700 € pour l'entreprise.

ARTICLE 4 - FINANCEMENT

Le plan de financement est le suivant :

- Photon & Polymers	110 400 €
- Département du Haut Rhin	56 300 €

ARTICLE 5 - BENEFICIAIRES, MONTANTS ET MODALITÉS DE VERSEMENT

Le Département accorde à Photon & Polymers un soutien à l'investissement maximal de 56 340 € sous forme d'avance remboursable sans intérêt.

Le versement de cette avance remboursable se fera de la manière suivante :

- un premier versement de 70 % sur présentation d'une demande écrite justifiant sa nécessité, signée par le représentant légal du bénéficiaire et d'un RIB, en plus de l'extrait K-Bis, de la dernière liasse fiscale, d'une pièce justifiant de l'obtention des concours financiers et du contrat de collaboration signé entre les différents partenaires,
- le solde, au vu de la justification de l'ensemble des dépenses prévues pour la totalité du programme (sur présentation d'un état récapitulatif des factures acquittées ou à défaut des dépenses réalisées, certifié par le représentant légal du bénéficiaire).

Photon & Polymers s'engage à rembourser l'avance, soit 56 300 €, sans attendre la demande du Département, dans les conditions suivantes :

- après un différé d'amortissement de 3 ans, le premier remboursement devant intervenir 12 mois après le paiement de la dernière tranche,
- dans un délai de 5 ans, à raison d'un cinquième de l'avance globale, chaque échéance étant fixée à la date anniversaire du paiement de la dernière tranche.

Les remboursements seront effectués auprès de la paierie départementale du Haut-Rhin (30001 00307 C6830000000 86).

Si l'entreprise est confrontée à de sérieuses difficultés, son dossier pourra être présenté à la Commission de l'Economie, du Tourisme, de l'Université et de la Recherche, qui pourra proposer à la Commission Permanente du Conseil Général, une modification de l'échéancier ci-dessus.

L'entreprise peut rembourser par anticipation tout ou partie de l'avance auprès de la paierie départementale du Haut-Rhin.

En dehors des dispositions prévues dans le cadre du remboursement de l'avance, le non respect de l'échéancier rendra caduque la présente convention. L'intégralité des sommes restant dues deviendra immédiatement exigible ; par ailleurs, des intérêts de retard (autopraticués par la Caisse des Dépôts pour les prêts aux collectivités locales au moment de l'échéance impayée) seront mis à la charge du bénéficiaire.

ARTICLE 6 - DÉLAI DE RÉALISATION DU PROGRAMME ET DE JUSTIFICATION DES DÉPENSES RÉALISÉES PAR LES BÉNÉFICIAIRES

Le bénéficiaire est tenu d'engager le programme défini dans les articles 1 à 4 dans un délai de **12 mois** et de produire les pièces justificatives visées à l'article 5 dans un délai maximum de **36 mois** à compter de la notification de la convention (cf. article 8).

ARTICLE 7 - SUIVI DU PROJET

A l'issue d'une période de deux ans suivant la date de notification de la convention, le projet fera l'objet d'une analyse a posteriori visant à valoriser les retombées scientifiques et économiques obtenues. A cet égard, l'entreprise s'engage à fournir au Département tous les documents de nature à permettre à celui-ci de vérifier le bon déroulement de la convention.

ARTICLE 8 - RÉSILIATION DE LA CONVENTION

Hormis le cas de force majeure justifié au plus tard un mois avant l'échéance, l'inobservation des délais prévus à l'article 6 entraînera la résiliation de la convention ; la partie de l'avance correspondant aux dépenses tardives ou non justifiées dans les délais sera annulée d'office par le Département.

ARTICLE 9 - REVERSEMENT DE LA SUBVENTION

Par ailleurs, en cas d'utilisation des sommes versées à des fins autres que celles faisant l'objet de la présente convention, le Département pourra ordonner le reversement des sommes non utilisées ou irrégulièrement utilisées.

Enfin, si le bénéficiaire déménage en dehors de l'Alsace, le Département pourra également demander le remboursement de l'aide allouée.

ARTICLE 10 – EXIGIBILITE DE L'AVANCE

L'entreprise bénéficiaire s'engage à utiliser les fonds provenant de l'avance pour la réalisation du programme accepté et financé par le Département. L'utilisation des fonds à d'autres fins entraînerait la résiliation de la présente convention et l'exigibilité immédiate des sommes restant dues aux conditions prévues à l'article 5.

La somme avancée à l'entreprise, deviendra exigible de plein droit, sans qu'il y ait lieu de remplir aucune formalité judiciaire, dans les cas suivants :

- fausse déclaration du bénéficiaire ;
- déménagement hors du Haut-Rhin ;
- cessation d'activité ;
- procédure collective à l'encontre du bénéficiaire.

Dans ce cas, des intérêts calculés au taux minimum des prêts et avances à long terme consentis par les Départements pourront être mis à la charge du bénéficiaire. Les modalités de calcul des intérêts seront fixées sur proposition de la Commission Permanente du Conseil Général du Haut-Rhin.

ARTICLE 11 - MENTION DE L'AIDE FINANCIÈRE DU DEPARTEMENT

Il est demandé au bénéficiaire de faire mention du financement du Département dans toute action de communication (y compris sous forme électronique) relative à cette opération. Par ailleurs, il est expressément demandé que les principaux matériels acquis avec le concours du Département soient identifiés par une affichette ou plaquette mentionnant cette aide.

ARTICLE 12 - DECLARATION

L'entreprise bénéficiaire déclare être à jour dans ses paiements vis à vis des administrations fiscales et des caisses de sécurité sociale et d'allocations familiales.

ARTICLE 13 - COMPTABLE ASSIGNATAIRE

Le comptable assignataire de la dépense est la Paierie Départementale du Haut-Rhin, 100 avenue d'Alsace à COLMAR.

Fait en deux exemplaires,
A COLMAR, le

Pour la société PHOTON & POLYMERS,
Le Président,

Pour le Département,
Le Président du Conseil Général,

Dr K. ZAHOUILY

Charles BUTTNER